

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ОБРАЗОВАНИЮ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Биологический факультет
Кафедра зоологии, генетики и общей экологии

Е.С. Селезнева

Экогенетика человека

Проблемы и факты

Издательство «Универс-групп»
2005

*Печатается по решению Редакционно-издательского совета
Самарского государственного университета*

УДК 575.1
ББК 22.253
С29

Селезнева Е.С.

С29 Экогенетика человека: Проблемы и факты. Самара: «Универс-групп»,
2005. 104 с.

ISBN 5-467-00058-6

Книга Селезневой Е.С. – канд. биол. наук, доцента кафедры Зоологии, генетики и общей экологии Самарского госуниверситета, зав. кафедрой Биологии Университета Наянов, посвящена молодой и бурно развивающейся науке экогенетике. В книге приводится огромный фактический материал, и анализируются наиболее острые ранее не обсуждавшиеся проблемы. Книга представляет интерес для студентов и аспирантов, а также для всех кто интересуется проблемами генетики и экологии человека.

УДК 575.1
ББК 22.253

Рецензент д.б.н., профессор О.Н. Макурина

ISBN 5-467-00058-6

© Селезнева Е.С., 2005

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ.....	5
Глава 1. ФИЗИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ПОВЫШАЮЩИЕ ЧАСТОТУ МУТАЦИОННОГО ПРОЦЕССА У ЛЮДЕЙ	10
Глава 2. ХИМИЧЕСКИЕ МУТАГЕНЫ В ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЕ И ГЕНОФОНД ЧЕЛОВЕЧЕСТВА	24
Глава 3. ПИЩА И МУТАГЕНЕЗ.....	44
Глава 4. ЛЕКАРСТВА КАК ИСТОЧНИК УВЕЛИЧЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ГРУЗА	61
Глава 5. СОСТОЯНИЕ ОРГАНИЗМА И МУТАГЕНЕЗ.....	72
Глава 6. ЦИКЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПРИРОДЕ И СТАБИЛЬНОСТЬ ГЕНОМА ЧЕЛОВЕКА.....	83
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	91
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	93

БЛАГОДАРНОСТИ

Хочу поблагодарить всех кто, так или иначе, помогал мне в оформлении и создании этой книги.

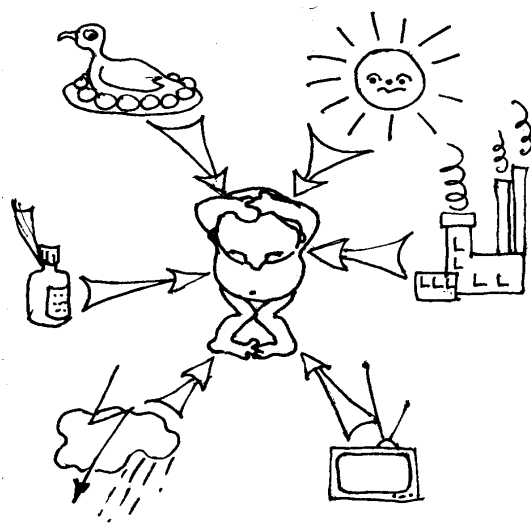
Н. Шинкевич, которая убедила меня написать эту книгу, членов моей семьи, которые с необыкновенным терпением и юмором разделяли мои неудачи и успехи.

Особенно хочу поблагодарить моего друга, великолепного художника Звереву Ирину, благодаря которой в книге появились веселые и оригинальные рисунки и которая убедила меня отказаться от академичного стиля изложения столь серьезного материала.

**МОЕМУ ПЕРВОМУ В НАУКЕ УЧИТЕЛЮ Л.Ф. МАВРИНСКОЙ
ПОСВЯЩАЕТСЯ.**

ПРЕДИСЛОВИЕ

(почти по Хичкоку)



«Пояснительные выражения объясняют
темные мысли».

«Принимаясь за дело, соберись с ду-
хом»

К.Прутков

«Я в темных поисках тону,
Напрасно голову ломая
Как подобрать слова к тому,
Чего не выразишь словами»

В.Шефнер

Каждый день, встречаясь с друзьями и знакомыми, мы гово-
рим: «Здравствуйте». Мы желаем нашим близким здоровья, так
как если человек здоров, то всего остального: положения, достат-
ка, успеха и тому подобного, можно легко достигнуть.

Здоровье человека всегда определялось как факторами внеш-
ней среды, так и наследственностью. Исследования последних
лет убедительно доказали, что многие из хорошо изученных за-
болеваний имеют генетическую предетерминацию. К таким за-
болеваниям относятся сахарный диабет, некоторые виды злока-
чественных опухолей, состояние психики, склонность к ревма-
тизму и полиартриту, аллергии, болезни, связанные с нарушения
обмена веществ: гипотиреоз, фенилкетонурия, диффузно-
токсический зоб, состояние сердечно-сосудистой системы и т.д.
Однако реализоваться и проявиться заболевание может только
при стечении ряда обстоятельств: состояния биоценозов, в кото-
рых проживают люди, степени засорения окружающей среды
продуктами антропогенной природы, социального напряжения,
состояния самого человека и отношения к здоровью в данном со-
циуме.

Последние годы характеризуются очень быстрыми изменениями в экосистемах, в которых существует человечество, самое досадное заключается в том, что эти изменения, как правило, вызваны незнанием законов развития природы, что, несомненно не могло не отразиться на генофонде человеческих популяций.

Мне можно было бы возразить, что в природе всегда происходили процессы, приводящие к резкому повышению уровня спонтанного мутирования. Собственно, эволюция рода *Homo* есть результат селекции окружающей природой различных мутаций, в результате чего и возник вид *Homo sapiens* – человек разумный. Однако уже много тысячелетий человек эволюционирует в социальном плане и практически не изменяется в морфологическом и физиологическом. Как известно, право на морфологическую эволюцию виды оплачивают смертями плохо приспособленных генотипов. Иногда изменения идут с такой скоростью, что количество погибших превышает число живущих, и виды, которые не справились с проблемами мутационной изменчивости, вымирали.

Происходящее в последние десятилетия с человеческими популяциями настораживает. 50% оплодотворенных яйцеклеток человека не передается следующим поколениям, часть зигот гибнет на стадии плода, часть – на стадии новорожденных, часть проявляется в виде генотипов, которые не оставляют потомства.

67% людей во взрослом состоянии в той или иной степени испытывают на себе давление генетического груза, которое выражается в росте спонтанных аборт, в рождении детей с множественными врожденными пороками развития, в сокращении продолжительности жизни, в повышенной заболеваемости и т.п.

10% эмбрионов погибают на ранних стадиях. В 20% случаев беременность не донашивается по генетическим причинам, в половине случаев из-за появления хромосомных мутаций, в половине – от появления доминантных летальных генных мутаций. Около 10% новорожденных получают тот или иной компонент

генетического груза, 10% браков бесплодны (Vogel, Motulsky, 1979).

Такая часть генетического груза приводит к поражению генофонда будущих поколений за счет его обеднения. Но ведь есть и другая часть генетического груза – это наследственные патологии соматических клеток. Эти генетические нарушения приводят к развитию раковых опухолей.

По некоторым данным, 67,6% людей обладают теми или иными врожденными дефектами (Czeizel, Tusnady, 1984). В основе проявления этих дефектов лежат как мутации отдельных генов (доминантные с различной пенетрантностью и рецессивные), например, миопатия Дюшена, дальтонизм, ретинобластома, альбинизм, ихтиоз, так и группы генов, детерминирующие биохимические циклы и отвечающие, таким образом, за функционирование органов и тканей, например, астма, патологии щитовидной железы, подагра и т.д. Если произошли изменения в полигенной системе, тогда возникают модификации по патологическому типу иммунной и нервной системы, которые приводят к возникновению предрасположенности к раку, гриппу, или к поражению сердечно-сосудистой системы и т.д.

Ежегодно свыше 4 миллионов детей рождаются с врожденными пороками (Kuliev, Modell, 1990), такие дети либо умирают, либо требуют постоянной врачебной помощи, поэтому во взрослом состоянии у людей сокращается продолжительность жизни, возникают физические и умственные дефекты.

Отношения между организмами и средой весьма многозначны. Зная гены, детерминирующие какие-либо признаки и характеристики среды обитания (если мы действительно это знаем), мы все равно не можем точно предсказать реализацию генотипа в фенотип. И более того, мы не знаем, какие именно средовые воздействия повлияли на развитие того или иного фенотипа.

Анализ осложняется тем, что среда человека помимо биологической компоненты имеет мощную социальную составляющую. По-видимому, ни для кого не является секретом существо-

вания в обществе огромных различий в социальном и финансовом положении. В развитых странах доход 5% наиболее состоятельных людей составляет 25% от национального дохода, а 20% беднейших семей владеют 5% национального дохода. 2% населения США сегодня владеет 25% национальной собственности.

Помимо различий в благосостоянии и власти, есть, как это ни омерзительно, ярко выраженные расовые и национальные различия в финансовом положении. Средний доход черных семей в США составляет около 60% дохода белых, детская смертность у них в 1,8 раза выше, а продолжительность жизни на 10% меньше. (Левонтин, 1993)

Из всего сказанного можно было бы сделать вывод: сколь высоко ни была бы развита страна, существует слой людей, которым менее доступны чистый воздух и вода, качественные продукты питания и врачебная помощь, а это, в свою очередь, так или иначе усиливает способность генов, предeterminирующих развитие каких-либо заболеваний, проявляться в фенотипе.

Еще в 1975 году в заключительном акте Совещания по безопасности и сотрудничеству в Европе среди важнейших областей сотрудничества указаны: «... прогноз возможных генетических изменений в растительном и животном мире в результате загрязнения окружающей среды и оценка влияния уровня загрязнения и деградации окружающей среды на здоровье человека» (Алтухов, 1983).

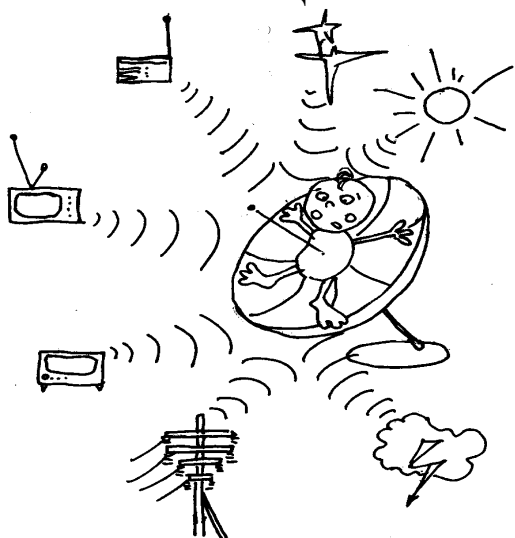
Итак, сейчас самыми неотложными задачами является анализ соотношения темпов изменения окружающей среды, миграционной структуры населения с адаптационными возможностями популяций человека. При обнаружении неблагоприятной ситуации необходимо введение системы мероприятий слежения и мероприятий, направленных на предотвращение неблагоприятных тенденций. Такая система мероприятий называется мониторинг (Алтухов, 1983). Все вышесказанное привело к тому, что появилась особая наука – экогенетика человека, изучающая влияние на генофонд людей как физических и химических факторов окру-

жающей среды, так и процессов, протекающих в популяциях и биоценозах. Кроме того, экогенетика человека изучает, почему различные генотипы обладают различной чувствительностью к действию потенциально опасных агентов, а также индивидуальные особенности адаптации к окружающей среде.



Глава 1.

ФИЗИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ПОВЫШАЮЩИЕ ЧАСТОТУ МУТАЦИОННОГО ПРОЦЕССА У ЛЮДЕЙ



«Даже летом, отправляясь в вояж, бери с собой что-либо теплое, ибо можешь ли ты знать, что случится в атмосфере».

К.Прутков

«Много лет размышлял я над жизнью земной.

Непонятого нет для меня под луной.

Мне известно, что мне ничего не известно! —

Вот последняя, правда, открытая мной».

О. Хайам

Очень часто считают, что изменчивость бывает наследственная и ненаследственная, однако правильнее всю изменчивость делить на два типа: наследуемую, способную передаваться из поколения в поколение, и ненаследуемую, возникающую в каждом поколении вновь только в том случае, если фактор, вызывающий изменение, присутствует.

Почему я дала такое странное определение ненаследуемой изменчивости? Это связано с тем, что любые изменения, возникающие в живом организме, и человека в частности, так или иначе укладываются в рамки, заданные геномом: сколько таракана не корми, он не вырастет размером со слона.

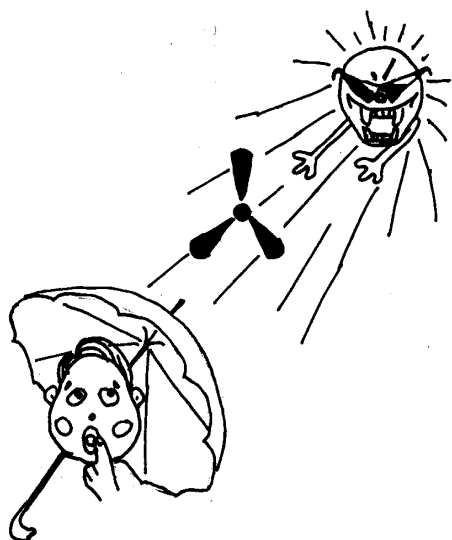
Большинство модификаций, возникающих под действием физических и химических факторов не наследуются. Однако проявление их определяется массой факторов: активной работой систем репарации на всех структурных уровнях организации от молекулярно-генетического до организменного, состоянием среды обитания, где проходила не только жизнь анализируемого организма, но и его эволюция и, конечно, геномом. Обычно этот процесс является довольно сложным отражением стабильности или нестабильности генетических систем; нестабильность генома

является фактором, предшествующим фиксации, индуцированных окружающей средой мутаций.

Таким образом, учитывая репаративные генетические и физиологические процессы, приводящие к нестабильности генома, мы можем предложить следующую схему возникновения генетически детерминированного патогенеза:



Среди многих физических факторов, можно выделить группу факторов, являющихся физическими мутагенами. К ним относятся: радиация, ультрафиолетовые лучи, температура и так далее. Рассмотрим те физические мутагены, которые проявляют генетическую активность в отношении генома человека.



Радиация.

Обычно под радиацией мы понимаем электромагнитные излучения, обладающие способностями к ионизации, то есть излучения, вызывающие разрывы химических связей молекул живых организмов. Энергия кванта очень высока, поэтому рвутся молекулы по СС, СN, СО связям. Свет, радиоволны, радиация солнца – это все разновидности радиации.

Нам известны следующие типы ионизирующих излучений: *рентгеновские и гамма-лучи*, которые представляют собой энергию передаваемую в виде волн без какого бы то ни было, движения веществ; эти излучения по своей природе и свойствам отличаются друг от друга.

Остальные типы ионизирующего облучения являются быстро движущимися частицами.

Нейтроны – незаряженные частицы с массой, равной массе протона, способные глубоко проникать во всякие вещества, включая в живые ткани.

Электроны – легкие отрицательные заряженные частицы, которые очень часто образуются во время радиоактивного распада вещества, и тогда их называют бета-лучами.

Протоны – положительно заряженные частицы, которые найдены в изобилии в открытом космосе и могут представлять опасность для космонавтов.

Альфа-частицы – ядра атомов гелия, испускающиеся при радиоактивном распаде тяжелых изотопов, например таких, как уран или радий.

Тяжелые ионы – ядра любых атомов, лишенных орбитальных электронов и движущихся с высокой скоростью, например, атомы железа, представляющие опасность для космонавтов.

Биологическое действие радиации всех типов зависит от локализации источника (внутри организма или вне организма), типа излучения (электромагнитные волны, заряженные или незаряженные частицы), энергии излучения и свойств поглощающего материала.

Количественную характеристику излучения, называемую дозой, измеряют в величине энергии, поглощенной тканями.

Единицей поглощенной дозы является Грэй (Гр), который соответствует 1 Дж/кг.

Общая поглощенная человеком доза излучения в 5 Гр, по видимому, смертельна для человека.

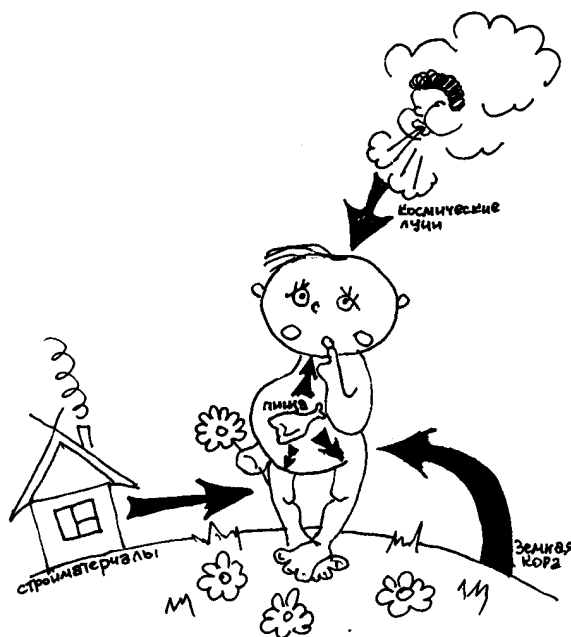
Учитывая конкретный тип излучения, вводят эквивалентную дозу, которая представляет собой величину поглощенной дозы в Грэях, умноженную на переводной коэффициент.

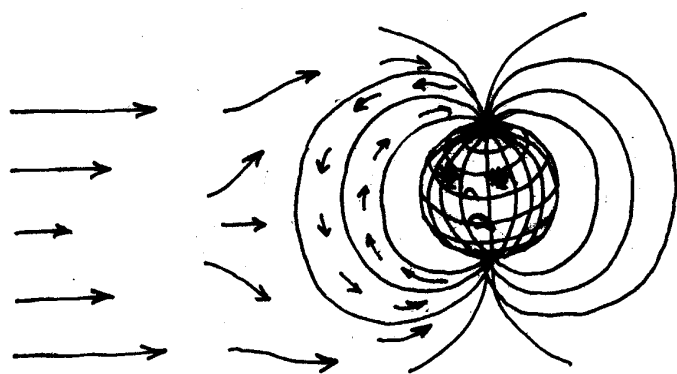
Доза рентгеновского излучения в 1 Гр равна его эквивалентной дозе в 1 Зв (зиверт), а поглощенная доза нейтринного излучения в 1 Гр – 10 Зв.

Внешняя радиация обусловлена как естественным радиоактивным фоном Земли, так и искусственными источниками.

Естественная радиация образуется космическими лучами, падающими на Землю из космоса и радиоактивными элементами, содержащимися в земных породах и в пище, которую мы едим.

Космические лучи обрушиваются на нас «сверху», их мощность колеблется в зависимости от географической широты и высоты над уровнем моря.





Зависимость мощности космического излучения от географической широты связана с тем, что Земля представляет собой гигантский магнит, и потоки заряженных частиц, образующихся в результа-

те солнечных вспышек, отклоняются в магнитном поле Земли. Частицы, захваченные магнитным полем, закручиваются в виде воронок на полюсах. Поэтому в области экватора дозы космического излучения невелики.

Интенсивность космического излучения остается относительно постоянной на географической широте между 15° по обе стороны от экватора, а затем, по мере продвижения к 50° северной или южной широты, быстро возрастает, после чего остается неизменной вплоть до полюсов.

Вращаясь, Земля захватывает заряженные частицы с образованием слоев, которые называются радиационными поясами (кстати, чтобы покинуть Землю, космические корабли должны пройти эти пояса).

Области, близкие к экватору на уровне моря, получают дозу $0,35$ мЗв в год, на широте около 50° доза космического излучения составляет приблизительно $0,5$ мЗв в год.

Хочу напомнить, что Национальный комитет по радиационной безопасности установил норму $1,7$ мЗв в год, в качестве верхнего предела радиационной экспозиции для обычного населения.

Итак, дозу в $0,5$ мЗв в год получают жители городов Лондон, Москва, Нью-Йорк, Токио, Торонто.

Высота над уровнем моря играет очень большую роль для мощности космического излучения. Поэтому, в таком высокогорном городе как Денвер (США) жители ежегодно получают дозу $0,9$ мЗв в год. В наиболее поднятых, над уровнем моря облас-

ти, близких к 4500 метрам, где живет человек, жители получают дозу до 3 мЗв в год.

В земной коре находятся радиоактивные элементы, которые в определенных районах Земли создают радиоактивный фон, превышающий радиацию из космоса. Как правило, радионуклиды сконцентрированы в гранитах и сланцах. Средний уровень мощности дозы на высоте около 90 см над поверхностью известняка приблизительно равно 0,2 мЗв в год, а над гранитом – 1,5 мЗв в год.

В породах, покрывающих залежи урановых руд, радиация выше, чем в таких же, но не находящихся над радиоактивными рудами (Холл, 1989).

Еще одним источником радиации является природный газ радон. Средняя мощность дозы облучения эпителия легких у населения США в результате вдыхания радона составляет около 5 мЗв в год. Считается, что именно радон является причиной 50% смертельных случаев рака легких в США (Холл, 1989).

Единственный изотоп, вносящий большой вклад в облучение человека при поступлении через желудочно-кишечный тракт – радиоактивный калий, который в отдельных регионах присутствует в весьма ощутимых количествах.

В некоторых районах мира мощность радиоактивного фона Земли намного выше, чем в большинстве других. Таких областей пять: Бразилия, Франция, Индия, остров Ниуэ и Египет. Бразилия: прибрежная полоса вдоль океана, где около 3000 человек ежегодно получают дозу 5 мЗв. Франция: одна шестая часть населения Франции, живущего в районах, где скальные породы представлены гранитом, получает дозу 1,8 – 3,5 мЗв в год. Индия: штаты Керала и Мадрас, прибрежная зона длиной 200 км, шириной в несколько сотен метров известна как область интенсивного излучения; в результате 100000 человек в год получают дозу около 13 мЗв. Остров Ниуэ (Тихий океан) характеризуется радиоактивной вулканической почвой, что способствует облучению нескольких тысяч человек дозой 10 мЗв в год. Северная дельта Ни-

ла: густонаселенная местность – мощность облучения – 3-4 мЗв в год.

Хочется напомнить, что средний фон по планете – 0,95 мЗв в год.

Помимо радиоактивного естественного фона существует и искусственная радиация, вызванная испытанием и использованием атомного оружия, авариями на атомных электростанциях (например, аварии на Чернобыльской АЭС, Виндскэйл, острове Трех Миль), применением радиации в медицине.

Особую тревогу вызывает облучение, получаемое летчиками и пассажирами сверхзвуковых самолетов при подъеме на высоту 10,5 км, где экранирующее действие земной атмосферы частично исчезает. Летчики и члены экипажа, совершающие частые полеты на этой высоте, смогут регулярно накапливать дозу облучения больше 5 мЗв, то есть максимально допустимую дозу. Особая опасность наблюдается в годы с высокой солнечной активностью.

Высокие дозы радиации смертельны, однако до сих пор остается невыясненным вопрос об отдаленных последствиях облучения: так, среди выжившего населения в Нагасаки наблюдали только 400 случаев лейкоза.

Исследования в области радиационной генетики мыши показали, что у млекопитающих радиация индуцирует как хромосомные аберрации, так и генные мутации. Мутации возникают и в соматических, и в половых клетках. У самцов генетическое поражение при облучении может происходить на всех стадиях развития половых клеток. У самок поражаются ооциты в интервале от нескольких дней перед овуляцией до нескольких часов после оплодотворения.

Однако известно, что 90% индуцируемых мутаций элиминируются в течение эмбрионального развития, более половины из них еще до имплантации. Значительное число индивидуумов с аберрациями должно выживать, увеличивая число детей с анеуплоидиями, то есть с нарушением числа хромосом.

Итак, в результате облучения наибольшее число мутантов погибает либо вследствие мертворождения, либо вследствие спонтанных аборт.

Анализ потомства от оставшихся в живых жертв атомных бомбардировок Хиросимы и Нагасаки показал изменение соотношения полов у потомков. После облучения матерей – у них и их дочерей достоверно чаще рождались девочки, после облучения отцов – мальчики (Schull, Neel, 1958). Такое же изменение впоследствии наблюдалось у родителей, подвергшихся рентгеновской терапии при лечении анального и вульварного зуда (Lejeune et al., 1960, Scholte, Sobels, 1964).

Во Франции и Нидерландах также обнаружили достоверное изменение соотношения полов при рентгенотерапии. Через 10-15 лет у второго поколения детей жертв Хиросимы и Нагасаки соотношение полов восстановилось вследствие элиминации половых клеток, содержащих летальные мутации.

Повторные анализы хромосомного аппарата людей показали, что генетической катастрофы не произошло. Однако, у потомков жертв атомных бомбардировок наблюдались соматические мутации, приводящие к злокачественным новообразованиям. Была повышена частота раковых заболеваний следующего типа: лейкемия (Bizzozero et al., 1966, Miller, 1969), рак легких (Ishimaru et al., 1975), рак щитовидной железы (DeGroot, Paloyan, 1973, Miller, 1969), рак молочной железы и рак пищевода. То же можно сказать и о населении, проживающего в зоне влияния Тоцкого ядерного взрыва.

Удивительно, что о Тоцком ядерном взрыве очень мало известно. Этот взрыв был произведен в воздухе во время войсковых учений осенью 1954 года. Сильный ветер привел к стремительному выносу 12-километрового радиоактивного полевого столба за пределы полигона, что привело к появлению радиоактивного следа в плотно населенном районе. Если отбросить эмоции, то положение таково – с 1960 по 1994 гг. наблюдается четкая тенденция роста смертности от злокачественных новообразо-

ваний, растет перинатальная смертность (из 1000 новорожденных 19 мертворожденные, причем смертность от врожденных уродств стоит на втором месте). Исследования состояния здоровья населения проведенные через 45 лет после взрыва показали, что наблюдаемое повышение заболеваемости взрослого и детского населения интегрально отражает отдаленные негативные экологогенетические последствия Тоцкого взрыва (Эколого-..., 1997)

Возникает вопрос, а каково же состояние генофонда в районах с высоким уровнем радиации? Радиоактивный фон – это вечно существующее явление. Следовательно, биологические системы и, в частности, человек, должны были адаптироваться. Так ли это?

Среди 12918 жителей штата Керала (Южная Индия) было обнаружено 12 человек с синдромом Дауна, и еще 12 – с тяжелой формой умственной отсталости, отягощенной пороками развития, плюс еще 11 – с тяжелой умственной отсталостью, но без пороков (Kochupillai et al.,1976). Тогда как среди 5939 контрольных индивидов из других штатов не оказалось ни одного больного с синдромом Дауна и был лишь один человек с тяжелой умственной отсталостью. Хочу напомнить, что штат Керала относится к одному из пяти мест с чрезвычайно высоким природным уровнем радиации.

В Китае были изучены популяции людей численностью в 80000 человек, которые жили в двух высокорadioактивных районах, в которых радиоактивный фон был в три раза выше, чем в других областях. Исследования не выявили в указанных популяциях увеличение смертности от рака или увеличения доли детей с определенными генетическими дефектами. Однако был обнаружен достоверный рост хромосомных аномалий в лимфоцитах периферической крови индивидов в условиях высокого радиоактивного фона (Chen Dequing et al, 1982, Cui Yanwei,1982, Deng Shaozh Huang et al,1982, High Background ...,1980, LuBingxin et al, 1982).

Таким образом, можно сказать, что массированное облучение сильнее всего сказывается на продолжительности жизни человека, а у выживших сильнее всего поражаются соматические клетки.

Были проведены уникальные эксперименты на линиях лабораторных мышей, которые в течение нескольких лет подвергались воздействию радиоактивного облучения. Результаты экспериментов показали, что всего сильнее при длительном облучении поражается костная система млекопитающих, и большинство уродств связано с нарушением формирования костной системы и хряща.

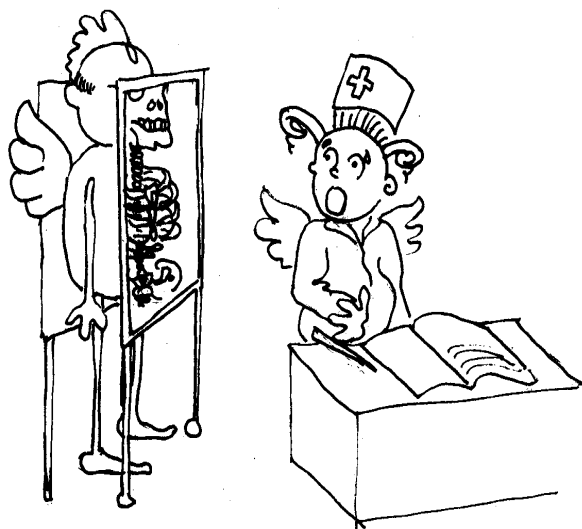
Развитие жизни на Земле всегда происходило в присутствии радиационного фона окружающей среды. Радиоактивное излучение – это вечно существующее явление.

Жизнь на Земле приспособлялась к постоянно действующему фактору. Большое количество организмов существуют в условиях высокой радиации уже многие тысячелетия, однако, *Homo sapiens* – это молодой вид, который существует всего 500000 лет. Конечно, человек, как все виды на Земле подвергался и подвергается воздействию природной радиации.

Но в последние годы человечество постоянно испытывает на себе искусственное радиоактивное воздействие в малых дозах, например: у зубного врача, у пульмонологов, когда проходят рентгеноскопию. Кроме того, в России принято обязательное ежегодное флюорографическое обследование лиц определенных профессий: врачей, работников детских учреждений и работников торговли.

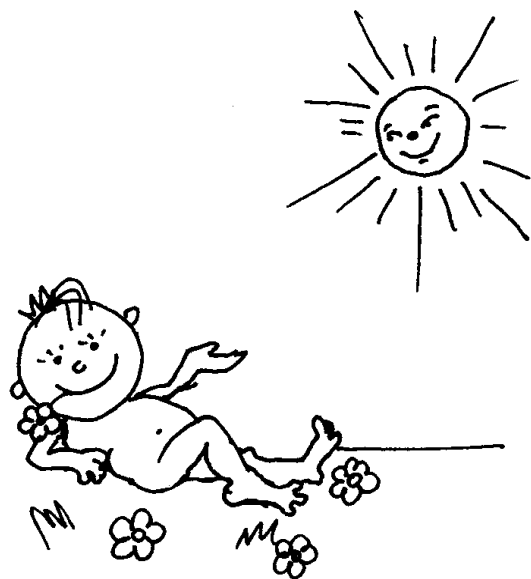
Это, как известно, считается хорошей профилактической мерой борьбы с заболеванием и распространением туберкулеза.

Каковы последствия для генофонда людей такого рода облучения? По оценкам исследователей США популяции, об-



лучаемые дозой 0,01 Гр, за поколение (в течение 30 лет) приобретают удвоение частоты мутаций при накопленной дозе, равной 1 Гр.

Необходимо помнить, что помимо хромосомных перестроек, под действием радиации возникают доминантные и рецессивные мутации, которые в той или иной степени, способны влиять на здоровье, деторождение и продолжительность жизни.



Ультрафиолетовое излучение.

Каждое лето сотни людей стремятся получить загар. Всегда считалось, что загоревшее тело – это показатель здоровья. А между тем многие люди и не знают, что загар – это приспособление, которое выработалось у человечества для защиты от ультрафиолетового излучения, являющегося составляющей солнечного спектра. Увы,

сегодня генетика достоверно доказала, что ультрафиолетовые лучи вызывают мутации.

Человек заселил практически все природные зоны Земли. В силу различных причин в процессе эволюции возникли различные расы. Каждая раса обладает набором адаптаций, позволяющих им выживать в той природной зоне, где они возникли. Оказалось, что расы различаются по чувствительности к ультрафиолетовому излучению (Харрисон и др., 1979).

Каковы наиболее часто встречающиеся генетические последствия воздействия ультрафиолетовых лучей? Это раковые опухоли, в частности, рак кожи. Было показано, что рак кожи чаще встречается в районах с повышенной инсоляцией. Анализ склонности к раковым заболеваниям у разных рас показал, что негроидные расы достоверно реже болеют раком кожи, чем европеоидные расы.

Причиной появления раковых опухолей могут быть как мутации генов-регуляторов процесса митоза, так и мутации генов ферментов репарации.

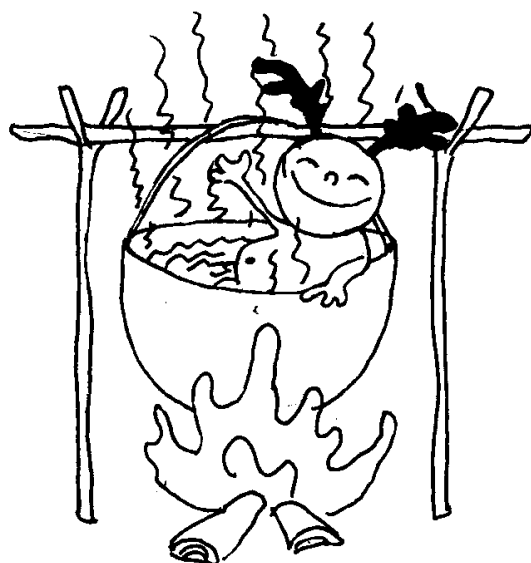
Одной из изученных мутаций у человека, приводящей к возникновению рака кожи, является редкая аутосомная рецессивная мутация, которая в гомозиготном состоянии приводит к развитию пигментной ксеродермы. У гомозигот при действии солнечного света развиваются ожоги, затем возникают язвы, а затем – рак кожи. Оказалось, что у людей с пигментной ксеродермой повреждены гены, кодирующие ферменты репарации мутаций в ДНК, вызванных ультрафиолетовыми лучами (Фогель, Мотульски, 1990).

В последние годы особую тревогу вызывает разрушение озонового слоя, расположенного в верхних слоях атмосферы, и под защитой которого происходила эволюция человека и других животных. В настоящее время в атмосфере зарегистрирован самый высокий уровень веществ, вызывающих разрушение озонового слоя. Основную опасность представляют фреоны и хлорорганика. А между тем, было рассчитано, что уменьшение озонового слоя на 5-10% индуцирует рост мутаций различного типа и вызывает дополнительно 300 случаев внутренних заболеваний, раков кожи и катаракт (Дубинин, 1994).

Температура

В 30-х годах нашего столетия генетики Тимофеев-Ресовский Н.В. и М.Дельбрюк предположили, что мутации возникают вследствие усиления теплового движения молекул.

Температура как фактор, несомненно, усиливает мутационный процесс у растений, животных и человека. В пределах температур, при которых обычно живет организм, повышение температуры на каждые 10°C приводит



к пятикратному увеличению частоты точковых мутаций (Гершкович, 1988).

Для мышей было показано, что высокая температура – $+42^{\circ}\text{C}$, повышает число мутантно измененных клеток за счет активации ферментов печени, которые являются метаболическими активаторами мутагенов (Paolini et al., 1984).

King and Wild, 1983 подвергали мышей тепловому шоку. Для этого животных помещали в инкубаторы с различными температурами – 30°C , 40°C , 50°C , где, кроме высокой температуры, искусственно поддерживалась высокая влажность. У всех мышей выявили различные цитогенетические мутации.

Огромное число людей в летние сезоны испытывают на себе очень высокие температуры. Так, в зонах с резко континентальным климатом температура в тени летом достигает $+36^{\circ}\text{C}$ – $+38^{\circ}\text{C}$, на солнце – $+50^{\circ}\text{C}$. Несомненно, выработаны системы адаптации, которые связаны с определенным типом поведения, с изменением физиологических реакций, но до сих пор мы слабо изучили ферментативную репарацию ДНК при возникновении мутаций, вызванных гипертермией.

Основным эффектом теплового шока является денатурация белков и разрушение олигомерных белковых комплексов. Как оказалось, эти разрушения касаются и хромосомных белков, поэтому в ДНК появляются участки сильно деконденсированные, что впоследствии может привести к хромосомным aberrациям (Knippers, 1997).

Известно, что при тепловом шоке у всех организмов начинают вырабатываться белки теплового шока, которые весьма похожи по свойствам у самых различных животных. Однако, конкретные их функции в генетических адаптациях мало изучены, хотя есть данные, говорящие о том, что белки теплового шока могут связываться с хромосомами и участвовать в репарации хромосом (Knippers, 1997).

Было обнаружено, у людей при гипертермии возникает вероятность развития дефектов развития (Edwards, 1974), что, возможно, связано с появлением хромосомных аномалий.

Существует небольшое количество данных, которые заставляют нас очень серьезно отнестись к проблеме возможной индукции мутаций высокими температурами.

За счет сжигания угля и других природных горючих ископаемых, ежегодно в атмосферу выбрасывается 5,5 млрд тонн CO_2 . Увеличение количества углекислого газа в атмосфере приведет к появлению «парникового эффекта». Если за 5-10 лет количество углекислого газа удвоится, то температура повсеместно поднимется на 2-5°C. В результате начнется смещение климатических поясов. На полюсах начнут таять льды, что приведет к повышению уровня Мирового океана на 1 метр.

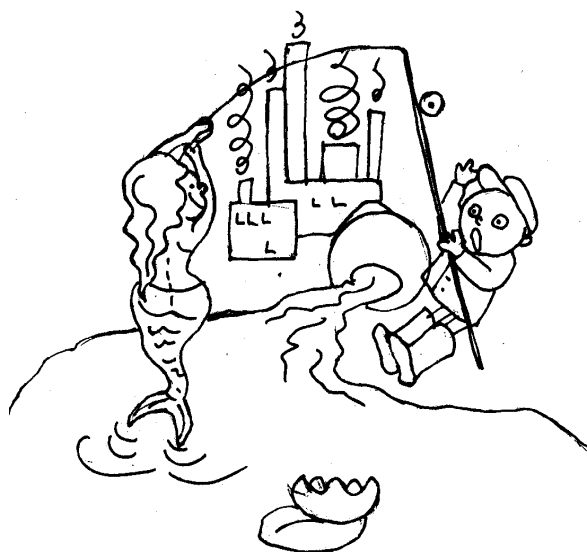
Такие изменения в биосфере приведут к повышению уровня как спонтанного, так и индуцированного мутагенеза не только у человека, но и у других организмов. Ну например, могут возникнуть микроорганизмы, устойчивые к действию уже существующих антибиотиков, а ослабление иммунитета человека сделает его чувствительным к вирусным инфекциям, которые как известно способны индуцировать у людей самые различные мутации, что мы рассмотрим чуть позже.

Итак, мы рассмотрели только некоторые физические факторы, которые способны изменить генофонд человека за счет различного типа мутаций, приводящих к росту генетического груза, последствия которого трудно предсказать.



Глава 2.

ХИМИЧЕСКИЕ МУТАГЕНЫ В ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЕ И ГЕНОФОНД ЧЕЛОВЕЧЕСТВА



«Вред или польза действия обусловливается совокупностью обстоятельств».

«Отыщи всему начало, и ты многое поймешь».

К.Прутков

«То, над чем бились большие умы,
Стало опасней войны и чумы».

В.Шефнер

Химия создала огромное число веществ. Ежегодно в окружающую среду поступает более тысячи вновь синтезированных соединений, с которыми человек в процессе эволюции не сталкивался и к которым еще нет и, возможно, не будет адаптаций.

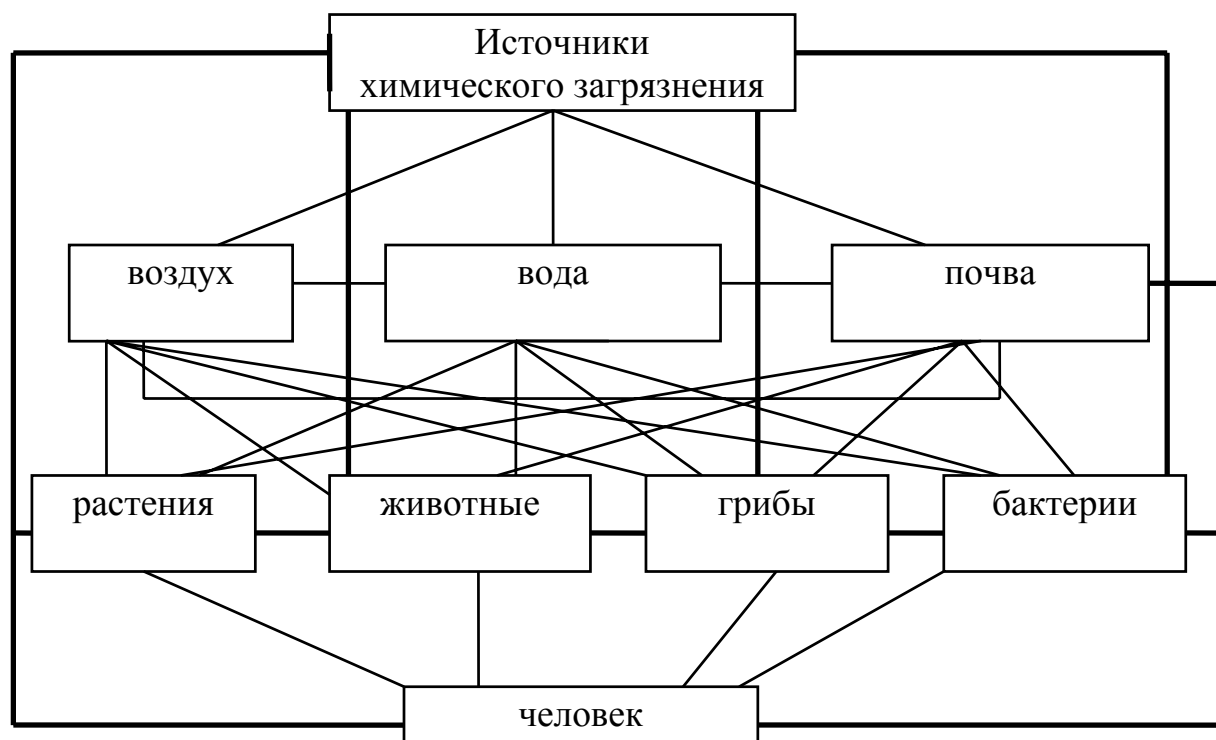
В последние годы возник значительный разрыв между высокой способностью современной цивилизации создавать новые химические продукты и ограниченными возможностями человека и биосферы воспринять действие этих продуктов без серьезных отрицательных последствий.

Учитывая темпы загрязнения окружающей среды, возникла необходимость прогнозирования генетических эффектов, вызываемых действием химических веществ. Несмотря на то, что огромное количество научно-исследовательских и медицинских учреждений проводят мониторинговые исследования воздействия вновь синтезированных веществ на природу и человека, биологическая активность многих из них все еще не проанализирована. Кроме того, практически не изучены отдаленные последствия действия этих веществ, как в чистом виде, так и их производных, которые возникают в природе.

Химическое загрязнение окружающей среды, то есть среды обитания человека, приводит к нескольким последствиям:

- 1) отравления (токсическое действие);
- 2) развитие раковых опухолей (канцерогенное действие);
- 3) изменение функций (токсическое и мутагенное действие);
- 4) появление мутаций, уродств, сокращение продолжительности жизни (мутагенное действие);
- 5) увеличению производства химических продуктов для лечения отрицательных последствий действия уже существующих веществ антропогенной природы.

Мне хотелось бы высказанную связь между действием химических веществ и биосферой выразить в виде следующей схемы.



В данной схеме линии показывают возможные пути попадания химических веществ в организм человека.

Независимо от того, где живет человек – на Юге или на Севере, он так или иначе, попадает под действие химических веществ антропогенной природы. Достаточно привести печально известный факт обнаружения ДДТ (дихлордифенилтрихлорэтан), в просторечье называемого «дустом», в атмосфере над Антарктидой.

Конечно, в районах со слаборазвитой промышленностью загрязнение окружающей среды менее выражено; так что химическая опасность проявляет себя в основном в городах промышленно развитых стран, где сосредоточено абсолютное большинство их населения.

Уже в 70-х годах в биосферу Земли выбрасывалось 600 млн. тонн токсических газообразных веществ и несколько миллиардов тонн (до 5500 млрд. м³) промышленных и городских сточных вод в год. Город с миллионным населением в сутки в окружающую среду поставляет 500000 тонн сточных вод и 2000 тонн твердых отходов (Ковда, 1975).

Оценивая химическую опасность, связанную со средой обитания, для человека, в настоящее

на первое место следует поставить химические вещества воздушного бассейна,

на второе – антропогенные загрязнители водоемов и продуктов питания,

а на третье – загрязнение литосферы, особенно почвы (как путь поражения растений и грибов) и подземных вод (поражение человека и животных) (Лемешев, 1988).

Кроме того, огромное количество людей вступают в непосредственный контакт с химическими веществами на предприятиях, на которых человек проводит почти половину своего времени, так как, живя в непосредственной близости от производства, люди продолжают контактировать с вредными веществами.

В целом по стране, ежедневно регистрируется 11000 больных с признаками профессиональных отравлений. На предприятиях, часто помимо отравлений, наблюдается изменение генетического материала у работников, контактирующих как с ядовитыми веществами (на заводах, производящих гербициды, пестициды, лаки, краски), так и с, казалось бы, безобидными соединениями: бензин, отходы латексной, резиновой, фармакологической, металлургической промышленности (Оксенгендлер, 1991)

Помимо постоянных поступлений в биосферу неочищенных сточных вод и выбросов в атмосферу, как продуктов химических производств, так и продуктов неполного сгорания топлива, очень часто происходят аварии – неизбежные спутники научно-технического прогресса. Так, например, только в Волжском бассейне с 1950 года произошли 5 из 8 крупнейших промышленных аварий:



- 1988 г. Аварийный выброс 5 т фенолов металлургическим комбинатом в г. Череповце (загрязнение 95 000 га Рыбинского водохранилища, образование 100 км подводного фенольного шлейфа);

- 1988 г. Взрыв вагона со взрывчаткой в г.Арзамасе (погибло 80, ранено 200 человек);

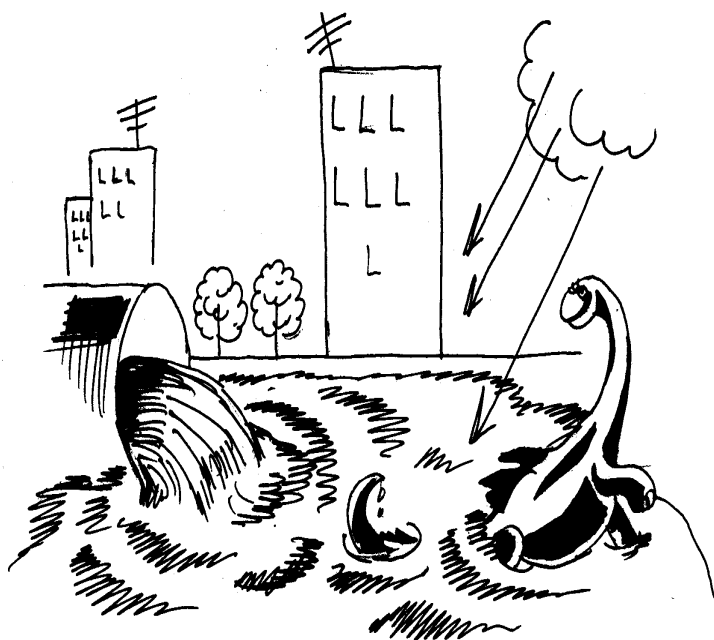
- 1989 г. Взрыв на продуктопроводе под г.Уфой (гибель более 300 человек, ранено более 800 человек);

- 1989 г. Прорыв городских очистных сооружений в г.Орле (аварийный сброс около 150 000 м³ нечистот в р.Оку);

- 1989 г. Взрыв на химическом предприятии г.Уфы (загрязнение атмосферы, отравление фенолом питьевой воды).

К этому списку необходимо добавить Чернобыльскую катастрофу, так как на территории Волжского бассейна находятся – две области с радиоактивным заражением почв цезием-137. В России за 1994 год произошло 21303 аварий на нефтепроводах.

Химические вещества, действуя как мутагены, повышают уровень мутирования в человеческих популяциях. Но самое трагичное заключается в том, что продукты химических пред-



приятый, помимо мутагенности в чистом виде, взаимодействуя друг с другом, многократно усиливают свою мутагенность.

В популяциях, которые попали под действие этих мутагенов, наблюдается высокий рост мутагенеза, который выражается, как мы говорили выше, и в рож-

дении больных детей, и в росте спонтанных аборт, и в сокращении жизни.

Известно, что очень большое количество мутагенов — это и алкилирующие агенты, и анилиновые красители, и самые различные нитриты, кроме того, к ним относятся альдегиды, перекиси, полициклические водороды, различные соли тяжелых металлов и аналоги азотистых оснований, органические соединения ртути производные карбоновых и сульфокислот, спирты и эфиры (Ауэрбах, 1978).

Биологический эффект мутагена варьирует в зависимости от метаболизма того или иного организма. Многие вещества, не показавшие мутагенность в бактериальных тестах, попав в организм человека, подвергаются метаболической активации и становятся мутагенами (Waters et al., 1980).

Некоторые мутагены влияют на метаболизм ДНК, некоторые — на белки-регуляторы, некоторые взаимодействуют с мембранами и опосредованно индуцируют мутации, некоторые прямо влияют на структуру ДНК.

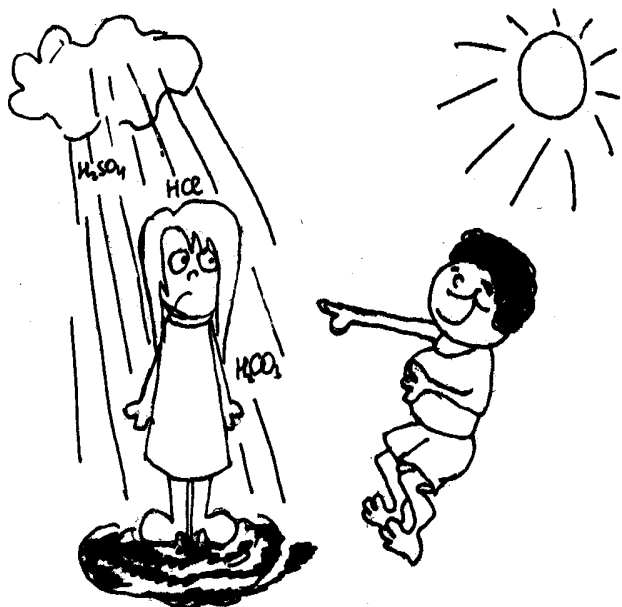
Химические мутагены индуцируют мутации всех существующих типов: точковые (генные) мутации; геномные — изменение числа хромосом, хромосомные перестройки.

При повышении уровня химических мутагенов в среде и при взаимодействии их с другими факторами, такими, как радиация и температура, число мутаций резко возрастает (Dellarco, 1985, Bond, Chandly, 1983)

В любом городе люди в любой момент жизни могут подвергнуться действию мутагенов. Это приводит, как мы говорили, к увеличению генетического груза, что, помимо описанных выше изменений в человеческих популяциях, способствует и появлению мертворожденных детей, число которых в городских популяциях гораздо выше, чем в сельских. Однако, в последние годы и в сельских районах наблюдается рост генетического груза. Причиной этого явления служит, по-видимому, повсеместное засорение окружающей среды. В частности совместное исследование врачей-генетиков Самарской областной больницы им. Калинина и генетиков и экологов Самарского госуниверситета обнаружили высокую корреляцию между содержанием солей тяжелых металлов в почве и уровнем мутагенеза в различных популяциях жителей Самарской губернии (Селезнева Е.С. и др., 2004).

Длительное время врачи и эмбриологи считали, что кислотные дожди являются факторами тератогенеза (факторами вызывающими морфологические уродства) для растений и гидробионтов. За последние годы кислотность дождей возросла в 40 раз, а рН снизилась до 4,1, и даже, как это не страшно, в отдельных регионах – до 2,1, то есть с неба лилась кислота (Оксенгендлер, 1991). Взаимодействие атмосферных загрязнителей и кислотных дождей привело к развитию у людей, подвергшихся их воздействию, фиброзов легких.

В некоторых районах произошло облысение детей 2-4 лет (Оксенгендлер, 1991), и что странно, в основном страдали голубоглазые и светловолосые дети. Это говорит о том, что генотипы таких детей оказались наиболее восприимчивыми к действию модифицированных кислотными дождями химических загрязните-



лей, или, возможно, у этих детей активировались ранее молчавшие гены.

Эти наблюдения и факты привели к тому, что во многих промышленных районах был проведен генетический мониторинг.

Так, в Силезии органические вещества – специфические загрязнители, переносимые воздухом, собирали в течение 7 месяцев. Затем,

полученные образцы разделили на фракции и испытали на мутагенность. Оказалось, что все фракции без исключения обладали мутагенной активностью. Наивысшая мутагенная активность соответствовала пробам, собранным в зонах небольших заводов, работающих на угольном топливе. Неполное сгорание угля с одновременно высоким количеством серы, оксидов азота и солей тяжелых металлов способствовали усилению мутагенной активности у появившихся в атмосфере компонентов (Motukewicz et al., 1989).

Исследование мутагенности воздуха на металлургических предприятиях, в которых тест объектами служили мыши, показало, что содержание мышей в этом воздухе приводило к появлению у них доминантных летальных мутаций.

Эти эксперименты побудили исследовать кровь рабочих на присутствие хромосомных мутаций в лимфоцитах. И у всех работников горячих цехов, вдыхающих металлические пары, обнаружены транслокации (хромосомные мутации) в лимфоцитах периферической крови. Кроме того, оказалось, что у жителей окрестностей металлургических предприятий и алюминиевых производств также в крови присутствовали лимфоциты с хромосомными дефектами, в то время как у людей, живущих в удаленных

районах, лимфоциты не несли хромосомных аномалий. (Бигалиев и др., 1977, Лекавичус и др., 1981, Sbrana et al., 1990, See et al., 1990, Дурнев, Середенин, 1998).

Неоднократно было показано, что в условиях химических производств у рабочих увеличен темп мутирования (Бигалиев и др., 1977, Лекавичус и др., 1981, Garry et al., 1989, Jong et al., 1988, Дурнев, Середенин, 1998).

Отдельные исследователи в разовых анализах обнаружили, что даже использование якобы безопасного бензина, с помощью которого рабочие отмывали руки и детали, привело к появлению хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови.

На предприятиях, связанных с производством резиновых изделий и лакокрасочных материалов обнаружена достоверно более высокая частота заболеваний раком мочевого пузыря. Оказалось, что эта форма рака связана с мутациями в локусе N-ацетилтрансферазы печени, фермента, под действием которого ксенобиотики ацетируются и выводятся из организма. Рак развивался у мутантов, с замедленным действием этого фермента (Бочков, 1997).

При обследовании лиц занятых в химическом производстве в Чехословакии была подсчитана частота возникновения хромосомных аномалий в лимфоцитах периферической крови (Дурнев, Середенин, 1998).

Таблица 1

Влияние химических производственных препаратов
на частоту появления хромосомных поломок у человека
(Дурнев, Середин, 1998)

Химический фактор, доминирующий в производстве	Частота хромосомных аберраций у	
	Рабочих предприятия	Населения не контактирующе- го с данным ве- ществом
Стирол, метил, метакрилат	5,25	1,68
Винил хлорид	4,80	2,50
Асбест	2,74	1,55
Формальдегид (древесно- стружечных плит)	3,68	1,787
Минеральные масла при обработке стекла	4,65	1,13
Электрическая сварка	3,40	1,80
Газофикация бурого угля	3,05	1,36
Производство цитостати- ков в фармакологии	3,90	1,50
Работа с цитостатиками	6,56	2,05
Откормочные фабрики свиней	4,20	1,31
Отделение смешивания кормов для свиней	4,71	2,0
Примечание: приведенные в таблице различия между рабо- чими предприятий и населением статистически достоверны.		

В Самарской области нами было проведено исследование распределение частоты мутантного гена, приводящего к развитию фенилкетонурии у детей.

Это заболевание проявляется в том, что у гомозигот по данной рецессивной аутосомной мутации не усваивается аминокислота

фенилаланин (нормальная аминокислота материнского молока), если она входит в состав еды новорожденного, то у ребенка наблюдается прогрессирующее нарастание слабоумия, которое сохраняется при отсутствии лечения на всю жизнь (Фогель, Мотульски, 1990).

Мы провели экопатологический анализ в 6 районах Самарской губернии. Три района – Волжский, Ставропольский и Сызранский характеризуются развитой химической и тяжелой промышленностью и высокой загрязненностью окружающей среды. Три района – Кинель-Черкасский, Безенчукский и Иса克林ский были выбраны как контрольные, так как экологическая обстановка в этих районах наиболее благоприятна. Исследования проводились с 1978 по 1997 годы.

Результаты представлены на следующих графиках:



Рис. 1 Изменение частоты гена фенилкетонурии в шести районах Самарской губернии, отличающихся разной степенью загрязнения окружающей среды антропогенными продуктами, где ряд 1 – Волжский район, ряд 2 – Ставропольский район, ряд 3 – Сызранский район, ряд 4 – Кинель-Черкасский район, ряд 5 – Безенчукский район, ряд 6 – Иса克林ский район.

Как видно из этого графика, частота мутирования по гену фенилкетонурии сильно зависит от степени засорения среды обитания человека.

Для того, чтобы более ярко показать эту зависимость, мы просуммировали данные по трем промышленным районам и сравнили их с суммированными данными по трем контрольным районам (рис.2: ряд 1 – суммированная частота гена фенилкетонурии по Волжскому, Ставропольскому и Сызранскому районам, ряд 2 – суммированная частота встречаемости гена по Кинель-Черкасскому, Безенчугскому и Иса克林скому районам.).

Из данной диаграммы видно, что частота мутантного гена в районах с высокоразвитой промышленностью многократно превышает таковую в районах, где основная деятельность людей заключается в сельскохозяйственных работах. Следовательно, именно антропогенные факторы являются причиной повышения частоты мутирования в районах с напряженной экологической обстановкой.



Рис.2. Частота встречаемости гена фенилкетонурии в Самарской губернии, ряд 1 – районы с напряженной экологической обстановкой, ряд2 – контрольные районы.

В Самарской губернии высоко развиты химическая, тяжелая, нефтеперерабатывающая промышленности, кроме того, в облас-

ти находится крупнейший в стране завод ВАЗ, а также другие заводы – авиационные, моторостроительные и др.

Одним из ярких примеров прямой корреляции частоты пороков развития с загрязнением окружающей среды служит изучение новорожденных в условиях промышленных городов: Ворошиловоград (машиностроение), Северодонецк (химическая промышленность), Кадиевка (угольная промышленность). Установлено, что пороки развития во всех этих городах занимают третье место в структуре заболеваемости и второе место в структуре смертности (Дубинин, 1994).

Высокая загазованность, аварии, несомненно, должны были сказаться на генофонде населения области.

Нами было проведено исследование динамики патологии внутриутробного развития в Самарской области.

Результаты исследования представлены графически. На рис. 3 представлена динамика рождаемости в Самарской области за 1955 – 1997 годы, на рис. 4 – динамика появления внутриутробных патологий развития. Мы анализировали динамику мертворожденных, динамику спонтанных аборт и динамику множественных врожденных пороков развития у живорожденных, причем мы произвели суммирование и подсчитали среднюю частоту в процентах за 1980 – 1985, 1986 – 1991, 1992 – 1997 годы.

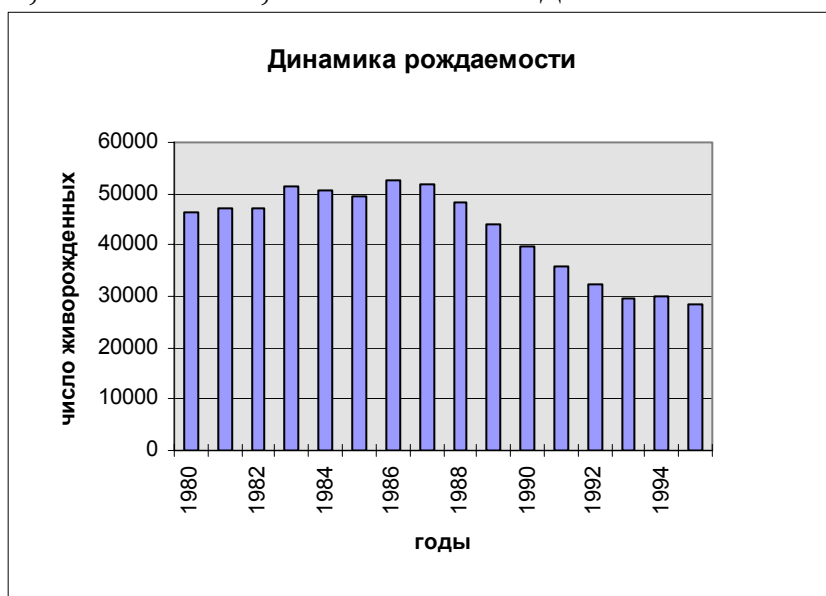


Рис.3. Динамика рождаемости в Самарской губернии.

Начиная с 1983 года, в Самарской губернии выявлено достоверное снижение рождаемости.

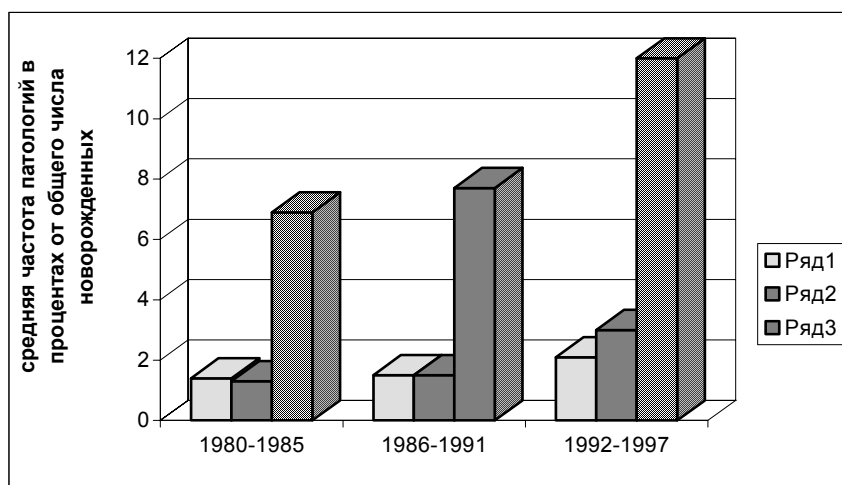


Рис.4. Динамика патологий различного типа внутриутробного развития, где ряд 1 – средняя частота мертворожденных, ряд 2 – средняя частота врожденных пороков развития, ряд 3 – средняя частота спонтанных абортов.

Итак, из представленных результатов видно, что в Самарской губернии на фоне падения рождаемости наблюдается рост патологий внутриутробного развития. Известно, что большинство патологий зигот имеет мутационную природу, то есть могут быть детерминированы как генными мутациями, в основном доминантными, так и хромосомными абберациями и гетероплоидиями. Каковы же возможные причины, вызвавшие эти патологии? По мнению Дубинина (1994), этими причинами могут быть:

1) рост наследственной патологии в популяциях может быть вызван увеличением мутагенной активности среды вследствие ее загрязнения. Действительно, из анализа динамики частоты мутантного гена фенилкетонурии в Самарской области можно прийти к этому выводу;

2) рост наследственной патологии может быть связан с реализацией новых генных сочетаний и комбинаций, происходящих вследствие усиления миграционных процессов и межэтнических контактов. Однако, этот вопрос почти не разработан современной

генетикой и требует специального подхода с учетом проблемы дифференциации мутационного и сегрегационного груза;

3) рост частоты наследственных аномалий в популяции может быть вызван уменьшением давления отбора на ранних онтогенетических стадиях. Действительно, за последнее время вплоть до 1973 года детская смертность неуклонно снижалась.

Это снижение определялось как успехами медицины в борьбе с инфекционными заболеваниями, так и усилением мероприятий, направленных на повышение жизнеспособности ранних постнатальных стадий, включая группу недоношенных детей. Вместе с тем известно, что пониженная жизнеспособность именно этих стадий наследственно обусловлена (Дубинин, 1994).

Таким образом, врачи выступили как фактор, снижающий давление естественного отбора, результатом чего явилось насыщение популяций слабыми и неадаптивными генотипами. А при росте загрязнения мутагенами окружающей среды увеличивается скорость мутирования в человеческих популяциях и происходит интенсивный рост генетического груза в популяциях.

Положение осложняется тем, что даже в сельских районах человек постоянно контактирует с биологически активными веществами – речь идет о гербицидах и пестицидах. Многие из них имеют способность накапливаться в тканях животных, растений и человека, причем их концентрация кумулируется по мере продвижения в пищевых цепях, но об этом мы поговорим чуть позже.

К повсеместно запрещенному, в развитых странах относится инсектицид ДДТ, который вплоть до 60-х годов нашего столетия считался спасителем от насекомых-вредителей. В нашей стране ДДТ был запрещен в конце 70-х годов, однако, вплоть до 1989 года ДДТ использовался как единственно эффективный пестицид в борьбе с распространением клещей, переносчиков энцефалита. (Бисенгалиев, 1991) Однако, несмотря на то, что «мавр сделал свое дело», он не пожелал уходить: 4 миллиона тонн распыленного вещества над полями, лугами и болотами исчезнуть не могли.



Во-первых, появились мутантные расы насекомых-вредителей, устойчивых к ДДТ; во-вторых, погибли тысячи птиц и рыб. ДДТ был обнаружен даже в Антарктиде. Заплатил и человек. ДДТ был обнаружен в молоке кормящих матерей, у этих матерей дети рождались недоношенными, и частота мертворожденных детей у них была в два раза выше,

чем у матерей, в молоке которых ДДТ не обнаружено.

Одним из высоко токсичных антропогенных соединений является диоксин, который содержится в ряде гербицидов как побочный продукт промышленного синтеза. О токсичности диоксина известно многое: например, если бы 100 г диоксина попало в систему питьевого водоснабжения, то этого было достаточно для гибели 8 миллионного населения.

Во время войны во Вьетнаме было распылено около 5 тонн диоксина. Диоксин, как оказалось, помимо токсичности проявляет канцерогенное, тератогенное и мутагенное действие. Так, в середине 70-х годов более 6% вьетнамских детей рождались с синдромом Дауна, гидроцефалией и аномалиями конечностей, что как считается, было, последствием действия диоксина, входящего в состав гербицидов, использованных армией США (Оксенгендлер, 1991).

Таким образом, не только в промышленных районах, но и в сельских областях наблюдается неуклонный рост генетического груза в человеческих популяциях, хотя причины роста в каждом конкретном случае будут, конечно, разные.

Естественно, можно было бы возразить и сказать, что тяжелые материальные условия, экономический спад, политическая напряженность могут быть причиной стресса и, как следствие его, возникновения патологии внутриутробного развития. Однако, исследования (Hassold, Chui, 1985) показали, что 50% спонтанных абортусов имели мутантный кариотип. Проведенные почти через десять лет повторные исследования кариотипов спонтанных абортусов опять показали, что половина из них несли хромосомные aberrации. В чем причина такой регулярности, и что собой представляет та половина спонтанных абортусов, у которых не было выявлено нарушение нормального кариотипа? По мнению Дубинина (1994), у них аборт был вызван появлением генных летальных мутаций.

В конце 80-х годов в Астраханской области, на Украине и в Санкт-Петербурге наблюдали рост в окружающей среде таких мутагенов, как тяжелые металлы, фенолы и нефтепродукты, ПДК, которых превышалось в 2-3 раза. Это привело к ухудшению эколого-генетической ситуации, что сопровождалось изменением генофонда, влекущим за собой нарушения наследственного здоровья населения.

Положение, в котором оказались современные популяции людей, осложняется тем, что с огромным количеством мутагеном люди сталкиваются в быту, совершенно не представляя опасности для будущего, которую несут с собой эти соединения. Мне показалось необходимым привести несколько примеров таких веществ, мутагенность которых доказана для млекопитающих.

Таблица 2

Химические мутагены, применяемые в быту и тип мутаций, вызываемых ими (Химические..., 1983; Генетические..., 1989)

Область применения	Название вещества	Тип мутаций
1	2	3
Фотография	гидрохинон	транслокации, разрывы хромосом,

		делеции, пикноз ядер в половых и в соматических клетках крыс
-»-	катехол	все типы хромосомных аберраций у мышей
-»-	прогаллол	хромосомные аберрации у крыс, мышей и собак
парфюмерия	резорцинол	повреждения хромосом у мышей
-»-	крезолы	транслокации у мышей
-»-	каптан	генные летальные мутации у мышей, генные конверсии у крыс, разрушения хромосом у крыс
-»-	тирам	хромосомные аберрации у мышей
-»-	этиловый спирт	хромосомные мутации у крыс и обезьян в соматических и половых клетках
лакокрасочные вещества	этиленхлоргидран	траслокации, делеции в хромосомах крыс в половых клетках
-»-	толуол	хромосомные аберрации у крыс в половых клетках, выраженный кумулятивный эффект
-»-	1,2,3,4 -диэпоксид бутан	соматические мутации, ярко выраженный канцерогенез за короткий срок однократного воздействия
инсектиды	бидрин	блокирует холинэстеразу, патология поведения, мутации в половых клетках крыс
-»-	гептахлор	индуцирует доминантные летальные мутации у крыс и мышей, обладает кумулятивным действием
-»-	этиленимин	хромосомные аберрации в соматических клетках мышей

1	2	3
-»-	дихлофос	патология поведения, блокирует активность холинэстеразы, вызывает генные мутации у мышей
-»-	нафталин	множественные хромосомные аберрации в соматических клетках крыс
гербициды	2,4 динитрофенол	влияет на клеточный цикл крыс и мышей

-»-	3,4- дихлорортопанилид	хромосомные aberrации в соматических клетках крыс
-»-	2,4,5 F	нарушение оогенеза, хромосомные разрывы, стерилизация у крысы, человека

Как вы понимаете, это далеко не полный перечень существующих в бытовой химии мутагенов, с которыми человек в процессе своей жизни так или иначе, сталкивается и, которые являются для него генотоксичными веществам в силу того, что исследования проводились на млекопитающих, а *Homo sapiens* – тоже млекопитающее.

Мне хотелось бы обратиться еще к одному печальному последствию засорения окружающей среды химическими мутагенами. На конференции, состоявшейся в 1999 году в городе Кинель «Здоровый образ жизни в здоровой окружающей среде: экология, здоровье, образование 21 век» (1999) А.Г. Кац, главный врач района, сообщил, что доля здоровых детей, оканчивающих школу, составила только 40%, следовательно, 60% больных школьников. Через 7-10 лет будут рожать больных детей, увеличивая и без того большой генетический груз. Кроме того, было отмечено повышение нервной возбудимости и развитие различных нервных патологий. Такие дети практически не способны адаптивно реагировать на изменения в окружающей их среде, у них часто развиваются очень тяжелые формы стресса,

Кстати, одним из механизмов, понижающих высокую плотность в популяциях животных при перенаселении, у млекопитающих является стресс. Животные в стрессе реже спариваются, чаще дерутся. Есть очень тревожные данные о том, что стресс изменяет экспрессию генов (Войников, Иванова, 1988) вплоть до появления фенотипов известных мутаций.



Не правда ли это очень жутко напоминает современное состояние человеческих популяций, которые во многих районах достигли предельной плотности насыщения, и в силу способности человека создавать искусственные условия, так или иначе, нарушают законы экологии.

Интересно, что часто формой борьбы со стрессом люди избирают курение. Оказалось, что сигаретный дым, взаимодействуя с химическими веществами в го-

родах приводит к повышению уровня хромосомной аберрации в лимфоцитах периферической крови человека (Дурнев, Серединин, 1998)

Кроме того обнаружена прямая связь между частотой рождения недоношенных детей, со сниженными интеллектуальными функциями от количества выкуриваемых беременными матерями сигарет, а между тем число курящих женщин не уменьшается, а растет (Yu, 1982; Казьмин, 1989)

Известно, что судьба видов, не подчинившихся законам экологии, печальна: они исчезли.

Может быть, природа, так жестоко эксплуатируемая человеком, начала обращаться с этим видом как с любым неразумным видом?

На последнем мне хотелось бы остановиться более подробно. Речь пойдет об интеллекте. По мнению Левонтина (1993) интеллект на 45% определяется генетическими факторами, на 35% — факторами среды обитания, а 20% — результат взаимодействия

факторов внутренних и внешних. Так вот, если засорение окружающей среды веществами антропогенной природы будет продолжаться в том же темпе, не удивительно, что с каждым поколением человек будет становиться менее разумным.



Глава 3. ПИЩА И МУТАГЕНЕЗ



«Пища столь же необходима
для здоровья, сколь необходимо
приличное обращение
человеку образованному».

К. Прутков

«Даже чувство сострадания,
Даже адский непокой
От принятия питания
Не отучат род людской»

В. Шефнер

Для того чтобы жить, надо есть. Это не новость. Однако мало кто знает, что пища необходима не только для обеспечения нормального протекания основных жизненных функций, но и для нормальной экспрессии генов, то есть, попросту говоря, – для нормальной работы генов. Rucker and Tinker (1986) показали, что включение определенных генных комплексов под влиянием пищи происходит через нервные и гуморальные механизмы. Отсюда можно сделать странный, на первый взгляд, но подтвержденный многочисленными фактами вывод: если питаться непривычной, в эволюционном смысле, пищей, – возможен мутагенный ответ. Таким образом, не всякая пища безопасна. Причем мы говорим не о ядах, а о пище.

Можно много и бесплодно рассуждать вредно или полезно есть те или иные продукты. Надо помнить только одно, что в силу изменчивости в любой человеческой популяции возникает генотипы, то есть индивиды, которые оказываются невосприимчивы к определенному типу пищи.

Давайте поговорим о молоке. Человек является млекопитающим животным. Однако животные употребляют молоко только в определенный период жизни. В процессе культурной эволюции человек приспособился употреблять молоко, прирученных им животных, в пищу в течение всей жизни. Человечество использует не

только пресное молоко, но и молочные продукты, творог, простокваша, кефир, сыры. Долгий опыт использования этого продукта приучил человечество к мысли, что молоко очень полезно.

Между тем врачам и биологам давно известно что у многих людей после 14-15 лет возникают невосприимчивость молока, которая выражается в том, что принятие пресного молока вызывает у человека диарею.

Однако, существуют группы людей вообще не способные употреблять молоко после года жизни. Почему? Оказалось, что у этих людей либо выключается ген фермента лактазы, который сбрасживает лактозу до глюкозы и галактозы, либо вообще отсутствует, в результате мутации, этот ген (Фогель, Мотульски, 1990).



Если такие люди выпьют сырого молока, то оно послужит субстратом для либо нормальной кишечной палочки, но при этом не должны присутствовать другие сахара, либо для размножения гнилостных микроорганизмов. Мутации по этому локусу могут быть самыми различными: от делеций, до возникновения аллелей различного типа, которые кодируют фермент, не способный сбрасживать лактозу.

Было обнаружено, что у европейцев частота гомозигот по этой мутации невелика – 5–10%, а у восточных народов – до 95–100%, среди американских негров и индейцев – 70–75%.

Существуют и другие типы невосприимчивости тех или иных продуктов питания. Например, некоторые дети страдают от целиакии (Stokes, Asquith, Cooke, 1973). Они начинают болеть, как только их начинают подкармливать манной кашей. У них нарушается всасывание из-за непереносимости глютена (белок пшеницы и других злаков). Но вот, что интересно, существуют

сорта пшеницы, которые не вызывают патологию, а между тем, их отличие заключается в том, что у них в белке глютен заменены две - три аминокислоты.

У людей, мутантных по гену, кодирующему глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу, употребление конских бобов в пищу приводит к гемолизу эритроцитов, затем к поражению почек. Пока не совсем ясно почему, но в районах, где распространена малярия, носители этого гена встречаются с частотой 10%, в других же районах это довольно редкий ген и частота его встречаемости составляет 0,0001% (Бочков, 1997).

У некоторых людей употребление сыра вызывает сильную мигрень, у других – мигрень вызывает шоколад. Оказалось, что у первых понижена концентрация тиромина, у вторых – низкая активность моноаминоксидазы.

Известно, что у многих людей на алкоголь появляется специфическая реакция.

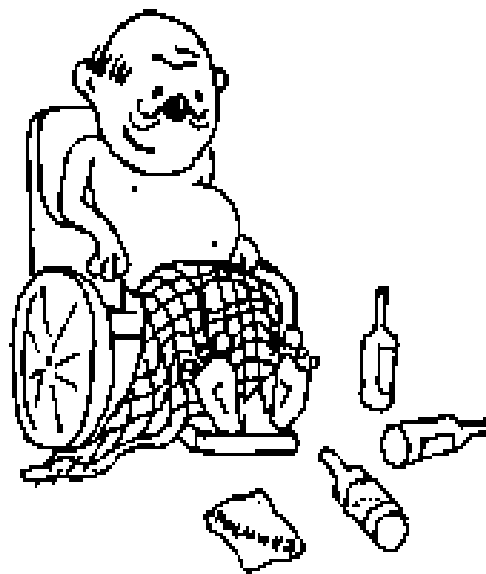
У большинства монголоидов употребление алкоголя приводит к отравлению, выражающегося в покраснении лица, тахикар-



дии, мышечной слабости и тому подобное (Бочков, 1997). Это свойство врожденное и не зависит от привыкания к алкоголю. Оказалось, что токсическая реакция свойственна людям, у которых отсутствует одна из изоформ фермента алкогольдегидрогеназы – ALDH-1.

Кстати, склонность к алкоголизму, встречаемая у европеоидов, генетически детерминирована.

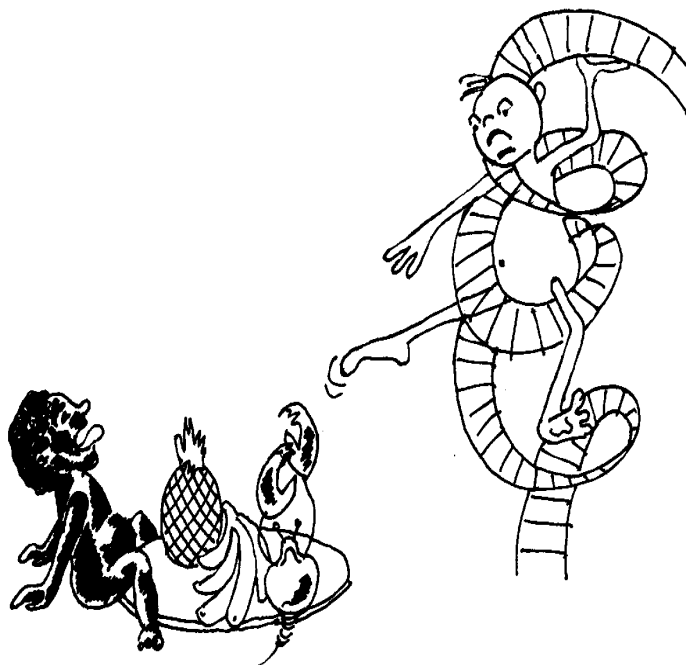
Если в роду были алкоголики, людям вообще следует избегать употребления алкоголя, так как для них очень высока вероятность приобрести зависимость от спирта, если они наследуют мутантный ген. А то, что алкоголь это яд доказывать сегодня не нужно. Кроме того, есть данные, что использование алкоголя достоверно повышает риск рождения детей с различными врожденными аномалиями развития.



Итак, длительная эволюция в отсутствие определенных продуктов питания, при введении их в употребление может привести к нестабильности генома и к мутациям.

Некоторые экзотические продукты питания, получаемые из морских животных, например голотурии, обладали мутагенным действием (Poscido, 1986).

Даже традиционный продукт – чеснок – в определенные периоды приводит к развитию митотического блока и нарушению расхождения хромосом (Konvicka, 1984).



Было показано (Wild et al., 1983), что мускусная амбра, используемая как пищевая добавка, а также бета-нафтилизообутило-

вый эфир, применяемый в кулинарии обладают мутагенной активностью для млекопитающих.

Выраженным мутагенным действием обладает сахарин (Prasad, Rai, 1987, Suzuki, Suzuki, 1996), он вызывает хромосомные aberrации. А между тем его рекомендуют как безопасный заменитель сахара.

Вообще в последние годы возникло огромное количество синтетических и природных так называемых пищевых добавок.

В соответствии с «Санитарными правилами по применению пищевых добавок», утвержденными Министерством Здравоохранения СССР в 1978 (№ 1923 78) и последующими дополнениями к ним, включая разрешения Госкомсанэпиднадзора Российской Федерации, в настоящее время в стране может использоваться в производстве пищевых продуктов около 250 видов отдельных пищевых добавок.

Многие пищевые добавки безвредны, многие несомненно полезны, например, в районах с дефицитом по йоду, необходимо использование специальных препаратов, для предотвращения развития, например базедовой болезни.

Однако мне хотелось привести краткий обзор уже исследованных пищевых добавок, которые используются как консерванты для выпечки и соков, разрыхлители, заменители сахара, красители, между тем доказана их мутагенность.

Таблица 2.

Пищевые добавки как мутагены

Название пищевой добавки, и область применения	Объект исследования	Мутагенный эффект действия
Конго красный, используется как пищевой краситель (Grover, Kaur, Mahajan, 1996)	микроорганизмы, мыши	возрастание частоты сестринских хроматидных обменов (СХО), микроделеции
Экстракт черного перца (Madrigal-Bujaidar, Diaiz, Mota, 1996)	мыши	возрастание частоты СХО

Фураниол(2,5-диметил-4-гидрокси-3(2H)-фуранон) – ароматизатор пекарских изделий (Hiramoto, Hiromi, Shiori, 1996)	мышь, дрожжи, сальмонелла	возрастание частоты СХО, генные мутации
Пиперонин бутксин (синергист пиретрума), пищевая добавка (Tayama, 1996)	мышь, клетки китайского хомячка	возрастание частоты СХО, эндоредупликация с частотой 9%
АСС (аминоальфакарболин), пищевой компонент (Obaseiki-Ebor, McGhee, 1995)	мышь	мутагенность для клеток эпителия толстого кишечника, канцерогенность
фенетилизотиоцианат, пищевой компонент (Musk, Smith, Johnson, 1995)	клетки китайского хомячка	цитотоксический эффект
алмиллизотиоцианат, пищевой компонент (Musk, Smith, Johnson, 1995)	клетки китайского хомячка	цитотоксический эффект
синигрин, пищевая добавка (Musk, Smith, Johnson, 1995)	клетки китайского хомячка	возрастание частоты СХО, хромосомные aberrации
«А – one» > 99% глутамата Na, пищевая приправа, ароматизатор (Obaseiki-Ebor, McGhee, 1995)	тест Эймса, мышь	генные мутации типа «сдвига рамки считывания», СХО
MALD – метиокси ацетальдегид, вкусовая добавка (Chiwchanwit Treetip, Au William, 1995)	мышь, клетки китайского хомячка	делеции, повышение кластогенности
Сахарин длительное применение (Дурнев, Середенин, 1998)	люди	хромосомные aberrации
PhIp, пищевой компонент (Zhang, Felton, Tucker, 1995)	мышь	мутагенный эффект в клетках эпителия тонкого и толстого кишечника.

В странах Европейского сообществ, все пищевые добавки имеют трехзначный или четырехзначный код, в Европе с предшествующей литерой «Е». Коды, или идентификационные номера, используются только в сочетании с названиями функций классов, отражающих группировку пищевых добавок по технологическим функциям, например, антиокислитель Е300 – аскорбиновая кислота или краситель Е110 – краситель желтый «солнечный закат» и т.д.



По-видимому, каждый здравомыслящий человек в состоянии узнать, что за пищевая добавка используется, ну, например, в качестве красителя лимонада, и принять для себя решение – использовать ли данный продукт.

Количество пищевых добавок растет, и ежегодно публикуется список запрещенных к применению в пищевой промышленности

Российской Федерации пищевых добавок.

Кстати, многие из этих добавок, оказалось, имеют канцерогенное действие, то есть скажутся на жизни уже существующего поколения.

Я, конечно, не собираюсь утверждать, что все канцерогены являются мутагенами, но для многих химических канцерогенов это доказано.

Можно привести список кодов веществ, запрещенных к использованию и обладающих выраженным канцерогенным действием: Е240, Е131, Е142, Е330, Е210 – Е213, Е215, Е216 (Дурнев, Середенин, 1998).

Итак, мы перечислили пищевые добавки, изобретенные человеком, а теперь вернемся к продуктам питания, довольно часто используемым человеком.

Человек всеядное животное, то есть мы употребляем в пищу мясо различных животных (надо помнить, что существуют религиозные запреты по поводу использования в пищу тех или иных животных), растения и грибы. Необходимо помнить, что современный человек питается более однообразно, чем его предки. Мы используем мясо двух трех видов млекопитающих, столько видов птиц. Что касается рыбы, то это пока единственный продукт поражающий нас разнообразием. Исследования американских антропологов отметили и уменьшение разнообразия растительной пищи.

Но сейчас мне хочется поговорить о грибах. Давно известно, что в пищу можно использовать только съедобные грибы, но в



последнее время люди начали использовать не ядовитые, но и не съедобные грибы, например рядовки.

Казалось бы, ну что такого, ну выйдут не переваренными, однако многовековой опыт показал: можно есть только то, что можно. Кроме того, существует огромное количество плесневых грибов, которые паразитируют на растениях, и при употребле-

нии в пищу вместе с этим растением вызывают не только отравления, но и мутации, причем как в клетках эпителия кишечника, так и в половых клетках.

Итак, грибы рода *Lactarium* широко используются как продукт питания, а между тем показано, что экстракты этих грибов повышают мутагенность в 2-6 раз (Knuutinen, Wright, 1982). Природа мутагенных веществ, содержащихся в этих грибах неизвестна.

Мы уже говорили, что многие плесневые грибы являются мутагенами для человека (Loveland et al., 1987). Мутагенными

свойствами обладают токсины грибов *Stachybotrbothrys alternans*, *Aspergillus fumigatus*, *Agaricus bisporus*, *Penicillium roqueforti*, которые могут находиться на зернах пшеницы, риса и других зерновых культур.

Так в разных районах Кении в пищевых продуктах содержание афлотоксина составило 0,121 – 0,35 мг/кг, в пиве – 0,05 – 0,0167 мг/л.. Охратоксин обнаружен в пробах зерна, кукурузы и пшеницы из США в дозах 0,02 – 27 мг/кг, в пшеницы из Канады – до 19 мг/кг (Manna, Patel, 1981, Friderich et al, 1986).



Мутагенная активность пищи зависит от способа приготовления ее.

Как известно, мясо само по себе не является мутагеном, однако если его жарят, то образующийся при этом аминимидазоарен является сильным мутагеном (Felton et al., 1986). Особую опас-

ность представляют многократно использованный жир при приготовлении мяса и рыбы, так как в нем накапливаются продукты пиролизатов мяса и рыбы.

Terada с сотрудниками (1986) показал, что гетероциклические амины, выделенные из пиролизатов жаренных на масле рыбы и мяса оказались сильными мутагенами.

Очень долго считалось, что использование с жареным мясом овощей (которые в большинстве случаев являются антимутагенами) снижают мутаганность продуктов пиролиза белков. Однако оказалось, что если, в белке много триптофана, то овощи вообще не могут снизить мутагенность (Yoshida et al., 1980).

Но при жарке мяса с морковью или с овощами с высоким содержанием флавиноидов мутагенность жареного мяса исчезает (Alldrick et al., 1986). Если же жареное мясо заедать овощами и фруктами, то мутагенность не исчезает (Baker et al., 1986).

Кроме того было показано, что современные методы обработки мяса – быстрое нагревание до 600°C повышает вероятность образования в мясе мутагенов. Так же резко возрастает мутагенность мясной продукции при облучении ее для консервации, что используется при производстве сырокопченых твердых колбас (Philips, 1980).

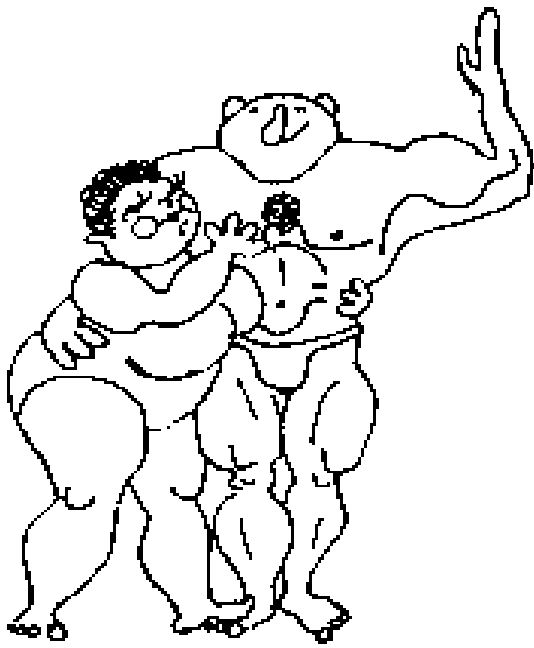
Масла, употребляемые для жарки, могут вызывать мутации у человека. Исследование клеток эпителия кишечника показало, что употребление перегретого подсолнечного масла вызывает разрывы хромосом (Yamauchi, Yamashita, 1979).

Наши представления о том как потребленные продукты питания становятся мутагенами сильно обогатились после работ, показавших, особую роль в модификации веществ, иногда приводящих к возникновению мутагенности их, играет печень. За модификацию мутагенных соединений отвечают ферменты микросомной фракции (Оксенгендлер, 1991).

Так было показано, что под действием пищевых жиров и холестерина гетероциклические амины превращаются в печени млекопитающих и, естественно, человека, в мутагены.

При содержании крыс на диете с большим количеством говяжьего жира, в печени возрастало число клеток с генетическими аномалиями (Peak et al., 1982). Между тем известно, что в клетках кишечника активно работают системы, способные устранять цитогенетические нарушения (Ильинский и др., 1986).

В последние годы в развитых странах стали очень модными различные диеты. Создалось парадоксальное положение, в то время как половина человечества голодает, или недоедает, вторая половина мучается от избытка веса.



К сожалению, многие люди не знают, что голодание по определенным типам веществ - аминокислотам, витаминам, углеводам приводит к самым различным мутациям, которые могут вызвать не только нарушения в функционировании органов, но и развитие раковых опухолей, что, так или иначе, приведет к сокращению жизни. Изменение рациона или просто ухудшение питания приводит к мутациям во всех тканях, в том

числе и в гонадах (Betancourt et al., 1986, Komatsa et al., 1982).

Интересно, что у мышей после голодания резко возросло число сперматозоидов с аномалиями головки.

У людей при белковом голодании наблюдаются самые различные патологии клеточного метаболизма, так как не хватает ферментов репарации. Было показано, что у истощенных детей, при белковом голодании или получении только растительных белков, резко возрастает число лимфоцитов с различными хромосомными нарушениями (Armendares, 1971, Ильинских и др., 1990).

По-видимому, особый интерес представляют собой исследования, где изучалось влияние специальных диет на генетический аппарат млекопитающих.

Так, использование в последние годы спортсменами искусственных протеинов может в будущем существенно сказаться на их здоровье, потому что искусственные протеины содержат не все аминокислоты.

При отсутствии в пище аминокислот: цистеина, тирозина, аргинина, лизина, гистидина, триптофана, метионина, глутамина и аспарагина подавлялось клеточное деление, вызывались хромо-

сомные аномалии различного типа в клетках крови и других тканях (Ильинский и др., 1990).

Если отсутствие определенных аминокислот индуцирует мутации у людей (Ghaskadbi et al., 1987), то избыток других, например, аланина и аспарагина, усиливает мутагенез (Ильинских и др., 1990).

Некоторые из аминокислот способны понижать частоту возникновения мутаций (Дубинин и др., 1965, Ghaskadbi et al., 1987).

К сожалению, существует очень мало работ об участии в мутагенезе жиров и углеводов. Было показано, что многократное нагревание жира приводит к появлению клеток с генетическими изменениями в кишечнике, Эксперименты были проведены на мышах, в рацион которых вводили перегретое подсолнечное масло (Yamauchi, Yamashita, 1979).

Изменение энергетического метаболизма клеток при использовании непривычных углеводов, часто предлагаемых как заменители сахара, способно привести к мутагенезу (Yamauchi, Yamashita, 1980).

Всем известно, что нуклеиновые кислоты - место хранения наследственной информации, их предшественники (азотистые основания пурины или пиримидины) в определенных сочетаниях, попадая с пищей в организм, могут послужить причиной возникновения мутаций (Ильинский и др., 1990).

Было показано, что под влиянием таких аналогов пурина как кофеин, ксантин, ксантозин, в 54% клеток анализируемых тканей наблюдалась потеря части хромосом, и такие клетки становились гетероплоидными (Mehra, Dhima, 1986a,b).



Кофе как продукт питания исследовался неоднократно и большинство исследователей пришли к выводу, что кофе не является мутагеном (Aeschbacher, 1986). Вообще, исследуя самые различные работы, можно обнаружить, что данные очень противоречивы.

Некоторые авторы утверждают, что кофеин является мутагеном для человека, некоторые отрицают это, но я не хочу подробно останавливаться на этом вопросе, вернемся к кофеину чуть позже.

Возможно, кофеин проявляет себя только в том случае, если в организме человека уже возникли потенциальные повреждения хромосом.

О пользе витаминов сегодня говорить даже как-то странно, так, как всем известно, что витамины являются важнейшими элементами регуляции обмена веществ в организме. Давайте посмотрим на витамины глазами генетика.

Известно, что витамин С человек не может синтезировать, а следовательно, его он должен постоянно получать с пищей. Почему постоянно? Недостаток витамина С или его избыток понижает пролиферативную активность. Кроме того, выяснилось, что витамин С предотвращает повреждение хромосом, индуцированное аспирином (Rathore, 1986). Однако, избыток витамина С усиливает мутагенез в клетках млекопитающих (Weitberg, 1987). Но, тем не менее, витамин С, стимулируя иммунокомпетентную систему, призванную «очищать» организм от мутантных клеток, чаще выступает как антимуtagen.

Голодание по фолиевой кислоте у людей индуцировало структурные повреждения определенных локусов хромосом (Ильинских и др., 1990).

Добавление к рациону пожилых людей ежедневно витамина Е увеличивало у них в крови всех классов иммуноглобулинов (Ziemlański et al., 1986).

Вообще, наибольшей антимутагенной активностью обладали рибофлавин, ретинол, менадион; есть мнение (Bhattacharya et al., 1987), что витамины влияют на микросомные ферменты печени, которые принимают активное участие в модификации химических веществ.

Вытяжки из многих растений, в составе которых есть витамины, оказались антимутагенами, например вытяжки из плодов: *Mormodica charantia*, *Persica americana*, *Syzugium cummi*, *Rithecellobium duice*, *Averrohoa bilimbi*, *Cucumis melo*, *Cucurbita maximi*, *Raphanus sativus*, *Citrus decumana*.

Вытяжки из этих плодов снижали частоту мутаций, индуцированных антибиотиками (Lim-Sylianco et al., 1986).

Итак, мы рассмотрели как обыкновенная, но непривычная (в эволюционном смысле) пища или неправильное приготовление пищи может вызывать у человека генетические повреждения, которые могут передаваться следующим поколениям.

А теперь обратимся к экологическим проблемам сегодняшнего дня. В силу загрязнения окружающей среды антропогенными токсикантами и мутагенами, продукты питания могут приобретать уже вторично мутагенные свойства. О чем идет речь? А речь идет о том, что употребляя в пищу животных и растения, в тканях которых кумулированы токсические вещества, канцерогены и мутагены, мы, в сущности, употребляем в пищу вещества, которые прошли метаболическую активацию. И будучи безвредными, для животных, они становятся для нас весьма опасными.

Особую тревогу вызывают соли тяжелых металлов и различные органические вещества, которые входят в состав гербицидов и пестицидов.

В реку Волгу ежегодно сбрасывается около 1 млрд м³ сточных вод без всяческой очистки (Оксенгендлер, 1991). Они включают в себя хлорорганику, соли тяжелых металлов, соединения

азота. Многие обитатели рек гибнут, в 1988 году в озере Ямчуг из-за сброса в озеро сточных вод с ферм и производств погибло более тысяч тонн толстолобика, судака, карпа, голубых раков. Многие из них выжили, но ведь те, кто выжили - были мутанты, устойчивые к антропогенным загрязнителям.

Было показано, что в жире, печени и мозге рыб (верхних хищниках) накапливаются соли тяжелых металлов и другие биологически активные вещества антропогенной природы. Так, в тканях рыб и моллюсков был обнаружен бензпирен в количестве 0,1 мг/кг (Оксенгендлер, 1991), один из самых мощных канцерогенов, и это были виды рыб, наиболее часто употребляемые в пищу.



Загрязнение воды нефтью привело к тому, что ароматические компоненты нефти тормозят действие феромонов — веществ, синтезируемых морскими организмами

и обеспечивающими химическую связь между ними.

Это расстраивает процесс размножения крабов и рыб. Эти же вещества могут выступать и как мутагены.

Итак, мы говорили, что вещества антропогенной природы способны накапливаться в тканях морских животных.

Например, в тканях рыб, пойманных в прибрежных водах Нидерландов, содержание солей ртути составило 10-55 мг/кг. Это привело к тому, что ртуть накапливалась в теле птиц и тюленей, питающихся рыбой. В печени тюленей, выловленных у побережья Нидерландов, концентрация ртути уже достигла 765 мг/кг сырой массы. Кстати, именно отравленная солями тяжелых металлов рыба легче всего и попадает в сети, вследствие нарушения у нее двигательной функции.

Производное ртути – метилртуть – образуется в организме и накапливается в тканях рыб; употребление такой рыбы в пищу приводило к появлению генетических аномалий у детей (Lock, 1975).

Пестициды, призванные сократить ущерб, наносимый сельскохозяйственным культурам различными вредителями, внезапно выступили для человека как источник угрозы для генофонда человечества.

Большинство пестицидов разлагаются очень медленно. Накапливаясь в почве, мигрируя в грунтовые воды, пестициды включаются в пищевые цепи и поэтому неизбежно попадают в организм человека.

Многие из них, помимо высокой стойкости, обладают выраженными кумулятивными свойствами, что создает условия для отдаленного проявления в виде мутагенного, тератогенного и бластогенного действия. Так было показано, что у работников сельского хозяйства, имеющих профессиональный контакт с пестицидами, увеличивается уровень хромосомных aberrаций в клетках периферической крови (Дурнев, Середин, 1998).



Таким образом, формируется «жуткая» цепь, по которой передаются мутагены и токсиканты: почва – растения (продукты питания) – человек.

Мы говорили, что многие синтетические пищевые добавки весьма отрицательно влияют на генофонд человека.

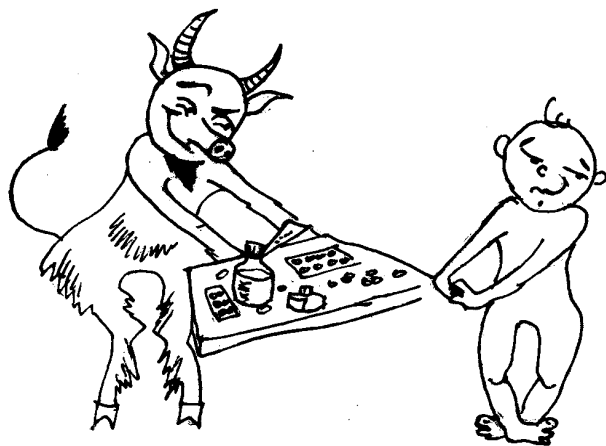
Сегодня нужно сказать еще об одной грозной опасности – это упаковочные материалы, которые вследствие миграции из них различных химических веществ в продукты питания, делают последние мутагенными. В частности было показано, что в бума-

ге могут накапливаться диоксины, а многократно использованные полиэтиленовые пакетики - канцерогенно опасные.

Итак, мы выяснили, что продукты питания могут быть источником увеличения генетического груза в человеческих популяциях.



Глава 4. ЛЕКАРСТВА КАК ИСТОЧНИК УВЕЛИЧЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ГРУЗА



«Все говорят, что здоровье дороже всего; но никто этого не соблюдает».

«Огорошенный судьбою, ты все же не отчаивайся!»

К.Прутков

«Никогда не забуду
Чей-то мудрый совет:
Жди опасности всюду,
Где опасности нет».

В.Шефнер

Одной из примечательных черт современности является рост производства и потребления лекарств во всем мире. Рост потребления лекарств связан с рядом причин:

- 1) рост населения;
- 2) ослабление действия естественного отбора;
- 3) повышение социального и медицинского обеспечения;
- 4) повышение продолжительности жизни.

Несмотря на непрерывный рост производства лекарств, большинство из них являются недоступными для части населения, хотя многие люди вместе с тем в течение всей жизни регулярно (в той или иной степени) принимают лекарства. Кроме того, огромное количество людей принимают лекарства не по назначению врача, а по слухам и, используя информацию, полученную от друзей и знакомых, то есть, по сути дела, занимаются самолечением. Особенно печальным является факт одновременного приема нескольких препаратов для усиления терапевтического эффекта в течение всей жизни, что также может иметь нежелательные последствия.

Следствием всего вышесказанного могут быть аллергические эффекты вплоть до анафилактического шока, токсические эффекты (поражение метаболизма, как вследствие длительного приема, так и вследствие их отмены), ослабление иммунитета, образование патогенных микроорганизмов, устойчивых к антибактериальным препаратам, поражение генетического аппарата.

Подобно всем ксенобиотикам, лекарства преодолевают тканевые барьеры и попадают в кровь. С током крови лекарства попадают в печень, где происходит биотрансформация, в результате чего активность препарата уменьшается или усиливается.

Огромная роль в токсичности и мутагенности принятых лекарственных средств играют пищевые факторы. Некоторые пищевые продукты в сочетании с лекарственными препаратами ухудшают состояние больного или вызывают отдаленные печальные последствия.



Например, употребление ипразида и фтивазина одновременно с сыром, пивом, копченой рыбой приводит к гипертоническому кризу; при запивании лекарства кофе или чаем могут возникнуть серьезные расстройства в функционировании нервной системы. Например, если

противогистаминный препарат запивать кофе или чаем возникают устойчивые бессонницы, иногда бред (Оксенгедлер, 1991).

Необходимо также учитывать существование в человеческих популяциях генотипов, реагирующих на обычные лекарственные препараты парадоксальным образом.

Например, у людей с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы использование сульфаниламидов, толуидинового синего и других лекарств (до 40 препаратов) приводит к гемолизу эритроцитов, у людей с недостаточностью метгемоглобинредук-

тазы применение фенацетина, примахина, осингалина вызывает цианоз.

У 5% людей закапывание в глаза глюкокортикоидов вызывает сильное повышение внутриглазного давления, а у 66% – давление не повышается.

Существует небольшая группа людей со злокачественной гипертермией, которая вызывается наличием доминантного ауто-сомного мутантного аллеля. При применении этими людьми ингаляционных анестетиков (фторотан, этиловый эфир) происходит резкое повышение температуры тела до 44°C, затем наблюдается тахикардия, гипоксия, гиперкагемия. Описано 180 таких больных, 60% которых умерли из-за остановки сердца.

В некоторых семьях обнаружена резистентность к кумаринам, метгемоглобинемия, индуцированная ацетофингидином, нарушение транспорта лития и натрия в эритроцитах. Обнаружено проявление наследственной подагры при приеме этанола и некоторых диуретиков.

В общем, подводя итоги можно привести данные ВОЗ – оказалось, что у 2,5% населения Земли повышен риск проявления токсичности лекарств в силу генетических особенностей.

В последние годы все чаще выписывается огромное количество лекарств беременным женщинам, и многие препараты способны проникать через плацентарный барьер и вызывать тератогенное и мутагенное действие.

Самым ужасным является то, что многие лекарственные препараты способны высоко концентрироваться в плоде, например, пенициллин в крови плода может составить 75% концентрации по сравнению с кровью матери, хинин задерживается в организме плода дольше, чем в организме матери.

«Ну и что?» – можете спросить вы. Но ведь в растущем организме, каковым и является плод, очень быстро идут процессы не только роста, но и дифференцировки, которая и может быть нарушена или изменена. А, как известно, изменения у плода почти всегда патологичны.

Кроме того, многие препараты вызывают фенокопии известных мутаций.

Фенокопии – это ситуация, когда генетический материал не поврежден, но экспрессия, то есть работа генов, изменена в сторону мутантного фенотипа. Например, производные фенотиазина (аминазин, тофрамин, трифтазин) при длительном применении вызывали фенокопию мутации фокомелии – ластообразные конечности, клешнеобразные кисти, аномалии мозга. Впервые фенокопии этой мутации была получена при использовании беременными женщинами успокаивающего, снотворного – талидомида (синонимы контерган, толимол, слипан) Всего родилось 10000 ужасных жертв талидомида, которые вызвали отчаяние у матерей больных, которые, кстати, были здоровыми женщинами. У этих жертв отмечалось недоразвитие плеча, предплечья, бедра, голени. Потрясение, пережитое медиками и биологами, было столь велико, что огромные средства были отпущены на изучение механизма действия талидомида и на запрещение его. Оказалось, что талидомид способен вмешиваться в обмен нуклеиновых кислот. Не удивительно, что этот препарат давал такие явные уродства.

Исследование других, казалось бы, безвредных и хорошо изученных препаратов, также вызвало сильное потрясение. Многие препараты, в достаточной степени безвредные для взрослого организма (любое лекарство является ядом, так, избирательная токсичность отмечена лишь у очень небольшого количества препаратов), проявляли мощное тератогенное действие. К таким препаратам относятся димидрол, пипольфен, тавегил. Последний, кстати, при длительном применении взрослыми людьми приводит к развитию у них глухоты. Конечно, не у всех (помните, мы говорили, что разные организмы обладают разной чувствительностью к различным химическим препаратам; по-видимому, разные генотипы обладают в разной степени развитой системой репарации), но, тем не менее, эти лекарства вызывали развитие у плода полидактилии (попросту говоря, появля-

лись лишние пальцы), дефекты мышц сердца, не опущение семенников, гипоплазия легких и почек.

А, например, применение кортизона приводило к выкидышам и развитию у плода расщепленного неба и редкого синдрома «руки прачки» – отторжение кожи рук.

В нашей стране в последнее десятилетие сложилась довольно жуткая ситуация – вы можете войти в любую аптеку и купить любой антибиотик, в то время как за рубежом этого нельзя сделать без рецепта врача ни за какие деньги. Почему? А потому, что было однозначно доказано, что антибиотики, применяемые в первый триместр беременности, такие как пенициллин, стрептомицин, тетрациклин, азосерин и биомицин вызывают не только развитие различного типа уродств у плода – глухота, слепота, дефекты челюстей, аномалии конечностей в виде экто- и синдактилии, отставание в развитии, но и мощный мутагенез, который заключается как в появлении хромосомных аномалий у плода, так и в генных мутациях, обнаруженных в половых клетках.

Алкилирующие соединения – аналоги азотистого иприта – не только оказались тератогенами, но и мутагенами, индуцирующими различного типа генные мутации, как в соматических клетках, так и в половых. Мутагенными свойствами обладают все цитостатики, широко используемые как препараты химиотерапии раковых опухолей, например, циклофосфамид, винкристин и др. (Ильинский и др., 1990).

Достаточно зайти в любой магазин, как на прилавках вы обнаружите зубные пасты с метранидазолом, мыло с метранидазолом и т. п.. Мало кто задумывается над тем, что постоянное использование этого препарата приводит к тому, что в живых остаются микроорганизмы, устойчивые к данному препарату (мутанты изначально), и мы, впоследствии, уже не сможем эффективно использовать этот препарат для лечения.

К тому же, во многих странах выявлены группы людей, генотипы которых специфическим образом отвечают на применение

метранидазола: угнетением кроветворной функции костного мозга.

Использование метиленового синего в качестве антисептика вызывает у эмбрионов тератогенез головного отдела – аномалии черепа, глаз, челюстей.

Диэтиламид лизергиновой кислоты вызывает даже у половозрелых индивидов повреждение хромосом половых клеток (Ильинский и др., 1990).

Антагонисты фолиевой кислоты – аминоптерин, аметоптерин на ранних стадиях вызывают такие тяжелые генетические поражения, что происходит абортация плода (Ильинских и др., 1990).

Даже витамины, например, витамин А при использовании беременными матерями в высоких дозах приводит к появлению уродств, а витамин РР в высоких дозах выступает как мутаген для плода.

Очень многие наркотические вещества являются причиной выкидышей вследствие развития у эмбрионов различных генетических нарушений.

Особое место среди наркотиков занимает алкоголь. Начнем с того, что существуют очень серьезные доказательства наследственной природы алкоголизма, то есть эта болезнь способна передаваться от одного поколения другому. Потенциальные алкоголики достаточно часто рождаются у родителей с алкогольно измененным хромосомным аппаратом, в частности, тех его звеньев, которые определяют формирование биохимических механизмов превращения этанола (Розовский, 1987). Одним из подтверждений роли наследственности в развитии алкоголизма является появление алкоголизма у однояйцовых близнецов, даже если они живут в разных социальных условиях.

Этанол способствует проникновению спирторастворимых лекарств в цитоплазму клеток слизистой оболочки желудка и кишечника, а из них – в кровь. При этом возрастает степень соприкосновения растворенного лекарства с всасывающей поверх-

ностью органов пищеварения при одновременном повышении проницаемости клеточных мембран.

Спирт ускоряет проникновение лекарственных препаратов в кровь из желудка и кишечника. Однако если концентрация этанола в желудке превышает 10%, то происходит спазм привратника, что замедляет эвакуацию пищи и лекарств из желудка, и это сказывается на скорости поступления лекарств в кровь; но еще хуже, что в кислой среде желудка, и при наличии алкоголя, наблюдается модификация лекарств.

Вообще, этанол выступает для одних лекарств как ингибитор, а для других – как индуктор биотрансформации.

Вмешиваясь в функционирование органелл клеток, этанол способен резко изменить метаболизм клеток.

Поэтому, при приеме лекарственных средств, категорически запрещается запивать таблетки виноградными винами и пивом.

Тем не менее, некоторые сочетания лекарств и пищи снимают мутагенное действие лекарств, так, каротиноиды морковного сока снижают генотоксичность псоралена и ангецилина (Santamaria et. al., 1985).

Давайте поговорим теперь о гормонах. Имеются убедительные доказательства того, что гормоны участвуют в регуляции активности генов многоклеточных эукариот (Альбертс и др., 1994).

А между тем врачи упорно используют гормоны для лечения ряда заболеваний, но происходит ли излечение? Ведь вмешиваясь в тонкую вязь гормонов, мы можем вызвать нарушения огромного количества молекулярных процессов. Но как сказал еще Гиппократ: «Медицина не излечивает, но облегчает и утешает».

Итак, мы говорили, что гормоны способны влиять на регуляцию экспрессии генов, причем, если стероидные гормоны свободно проходят через мембраны, связываясь с рецепторами эндоплазматического ретикулюма, и происходит образование комплекса рецептор-гормон, который способен проникать в ядро, то полипептидные гормоны проходят преобразование в специфиче-

ских лизосомах и, видоизмененные, так же способны проникать в ядро.

В ядре гормоны могут либо взаимодействовать с негистоновыми белками, либо – с гистонами и, таким образом, изменять работу генов, либо напрямую связываться с определенными локусами в ДНК. Некоторые гормоны, например, альдостерон и тестостерон могут индуцировать включение определенных генов, проникая в ядро и минуя этап связи с рецепторами мембран (Альбертс и др., 1994.).

Еще в сороковых годах Керкис и Лобашев (Керкис, 1940; Лобашев, 1947) высказали предположение о существовании организменного контроля спонтанного мутационного процесса. Одним из факторов этого контроля является гормональный контроль. Было показано, что гормональный сдвиг в организме вызывает хромосомные аномалии у человека (Ильинских и др., 1990). Поэтому искусственное введение гормонов может сдвинуть равновесие в сторону роста спонтанного мутагенеза.

Удалось показать, что сами гормоны могут быть сильными мутагенами. Прогестерон, андростендиол, тироксин, эстрон способны вызвать полиплоидные мутации (изменение числа хромосом) в клетках лимфоцитов млекопитающих, в том числе и человека.

Кортизон и гидрокортизон вызывает как геномные мутации (автополиплоидии) в клетках печени млекопитающих, так и гетероплоидии в клетках костного мозга млекопитающих (Ильинских и др., 1990).

Однако, именно гормоны, такие как, адреналин, норадреналин, а также медиаторы ацетилхолин и серотонин, способны защищать организм от мутагенного действия рентгеновского облучения (Логвинова и др., 1970).

Все современные исследования показали, что гормоны, испытанные в тестах на культурах клеток, совершенно иначе себя вели в условиях организма, а, следовательно, нельзя однозначно говорить о мутагенном действии гормонов. По-видимому, мутагенез на

уровне организма развивается или не развивается в зависимости от состояния организма, и этот вопрос мы рассмотрим позже.

Теперь мне хотелось бы немного поговорить о методах «народной» медицины. Среди растительных препаратов, используемых в народной медицине, имеются довольно сильные мутагены.

Известно, что свойства, а следовательно, и мутагенность лекарственных растений зависит от того, где собрано растение, в какую фазу жизненного цикла, в каком биотопе, и в какое время суток. Не зря все старинные справочники по лекарственным травам, очень четко оговаривали методы сбора растений.

Особое внимание уделялось способам консервации растений — засушивание, использование сырых, приготовление отваров или настоек (спиртовых, масляных или водяных).

Люди, не зная этих правил, наносят себе ужасный вред. Например, такие лекарственные травы как, зверобой, тимьян, мята и т.п. заготавливают только во второй половине дня, когда спала жара, и не используется летом в качестве фиточаев. Это зимние травы, так как летом эти же травы в силу наличия в них алкалоидов, очень специфично действуют на человека, выступая как токсиканты и мутагены. Никто не задумывается почему «зверобой»? Донник белый и лекарственный летом усиливают мутагенное действие ультрафиолетовых лучей, вследствие наличия у них кумаринов, а между тем эти же растения, засушенные и использованные определенным образом осенью, снимают артритные боли.

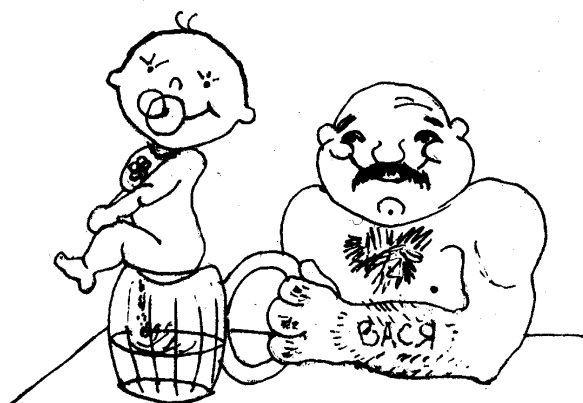


Вообще, история открытия мутагенных свойств лекарственных алкалоидов трагична и связана с выяснением причин роста злокачественных новообразований в определенных районах Азии и Африки.

Чрезвычайную опасность представляют собой лекарственные растения, собранные в промышленных зонах, так как под действием антропогенных загрязнителей растения способны накапливать в своих тканях сильные мутагены. Кроме того, они способны мутировать сами, при этом в организме растения синтезируются вещества, отнюдь небезопасные для людей.

Осталось добавить немного: незнание физиологии человека привело к появлению псевдосоветов о травах, выводящих шлаки, накопленные организмом. Говорить так смешно и неумно, так как организм человека занимается этим постоянно, а вот использование трав, с которыми данная популяция людей никогда не

сталкивалась, например, тибетских или южноамериканских, может резко повысить уровень мутирования в данной популяции.



В последние годы в народной медицине возникло целое направление под названием уринотерапия, то есть использование человеческой мочи как

лекарства. Да, действительно, во многих древних медицинских трактатах моча используется как антисептик (из-за мочевой кислоты), особыми свойствами обладает моча новорожденных.

Эта моча, в силу специфичности обмена веществ новорожденных и несовершенства фильтрационной способности почек в этот период онтогенеза, чрезвычайно богата витаминами, аминами, гормонами и другими биологически активными веществами, способными залечивать некоторые язвы.

Однако, во всех трактатах оговорено, что эти дети должны быть здоровы, так как моча – это отбросы метаболизма. Так где же сегодня найти абсолютно здоровых детей (см. предисловие)? Известно много случаев отравления собственной мочой.

Но я хочу обратить ваше внимание еще на одно обстоятельство. Анализ мочи людей, использующих животную белковую пищу, особенно при использовании жареного и копченого мяса, показал, что такая моча обладает мощным мутагенным действием для млекопитающих (Baker et.al., 1986). Это доказано экспериментально.

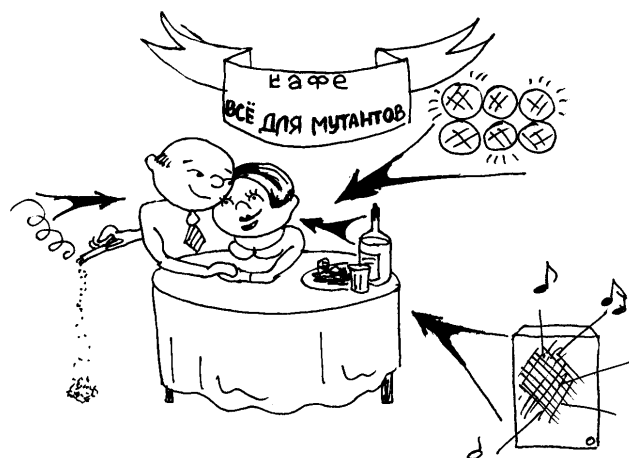
Таким образом, при использовании средств «народной» медицины, необходимо знание физиологии человека, знание свойств лекарственных трав и наличие здравого смысла.

Итак, можно сказать, что лекарственные препараты, помимо позитивных эффектов действия, могут иметь и негативные, причем не только для тех, кто их использовал, но и для их потомков.

Особенно необходимо учитывать генетическую преддетерминированность реакции отдельных генотипов. Поэтому многие лекарственные препараты надо применять чрезвычайно осторожно.



Глава 5. СОСТОЯНИЕ ОРГАНИЗМА И МУТАГЕНЕЗ



«Что имеем — не храним; потерявши — плачем».

«Прихоти производят разнородные действия во нраве, как лекарства в теле.»

К.Прутков

«Не бойся того,
что случилось когда-то,
Гораздо опаснее свежая дата»

В.Шефнер

Наверное, ни для кого не является новостью, что в течение даже порой одного часа, не говоря о месяце или всей жизни, люди чувствуют себя по-разному. Они волнуются, страдают, веселятся, болеют, переживают стресс и делают физзарядку, плачут и сидят на диете, объедаются и танцуют. При этом люди не сидят под колпаком в искусственно созданной обстановке, а постоянно контактируют с различными факторами внешней среды, в том числе и с такими, которые могут вызвать наследственные патологии.

Если все, что переживает человек, не затрагивает его здоровья и его наследственности, то мы говорим о мощных системах репарации у данных индивидов, но ведь есть и другие индивиды, у которых незначительные, с точки зрения остальных, переживания, могут вызвать цепь необратимых последствий, которые не только сократят жизнь данного человека, но и скажутся на здоровье его потомков.

Давайте посмотрим, какие из факторов среды обитания людей могут быть наиболее провоцирующими в отношении возникновения генетических аномалий.

Итак, начнем, с главного — со здоровья человека. Здоровье можно определить, как способность иммунных систем эффективно защищать организм от инфекционного вмешательства, это

способность молекулярно-генетических систем успешно репарировать возникшее в ДНК повреждение, вызванное каким-либо фактором окружающей среды.

Огромную роль в поддержании здоровья играет нервная система. Конечно, нервная система влияет на деятельность эндокринной системы. Гормоны, в свою очередь, могут вызвать изменения в деятельности нервной системы. Кроме того, железы внутренней секреции тесно взаимодействуют при своем функционировании.

Оказалось, что изменения нейро-эндокринной системы может приводить к повышению уровня мутирования. (Дубовская, 1970, Поскребышева, 1970)

В экспериментах на мышах давно было показано, что адреналэктомия снижает патологическую реакцию хромосомного аппарата на облучение, а симпатикотомия снижает частоту хромосомных aberrаций, вызванных облучением дозой в 100 рентген.

Ильинских (1981, 1986) показал, что при некоторых заболеваниях, связанных с поражением нервной системы, очень выражена нестабильность генома, то есть состояние, когда малейшее воздействие может привести к возникновению мутаций. Так, у детей с синдромом Дауна при вакцинации против кори, оказывающей выраженный мутагенный эффект, число лимфоцитов с хромосомными aberrациями достоверно выше, чем число клеток с хромосомными aberrациями, вызванных вакцинацией против кори у здоровых детей. Причем, если у здоровых детей на 30 сутки частота хромосомных aberrаций снижается, то у детей с синдромом Дауна нормализация наступала только через 3-4 месяца.

При некоторых олигофрениях наблюдается высокая предрасположенность к ломкости X-хромосомы. Интересно, что у людей с повышенной ломкостью X-хромосомы и поражением нервной системы введение препарата триметоприма (как антибиотика), L-метионина или фтордезоксисуридина приводит к возрастанию числа лимфоцитов с aberrантной X-хромосомой. (Ильинских и др., 1990)

Была сделана попытка проанализировать состояние ДНК-репаративного синтеза у больных с различными формами поражения нервной системы (Засухина и др., 1982; Ильинских и др., 1987 а,б). Обнаружили, что у больных с миопатией Дюшена, Эрба, гистидинемией, синдромами Сильвера-Рассела, Лоуренса во всех случаях в лимфоцитах крови наблюдалась высокая частота клеток как с гетероплоидией, так и хромосомными aberrациями. Причем, когда в эксперименте *in vitro*, облучали лимфоциты больных людей и здоровых, то в лимфоцитах больных был подавлен процесс репарации.

Корреляционный анализ уровня цитогенетических нарушений и иммунореактивности у больных шизофренией свидетельствует о том, что существует обратно пропорциональная зависимость между реакцией Т-лимфоцитов на ФГА (фитогемагглютинин, вещество, вызывающее бласттрансформацию лимфоцитов, приводящее к делению их) и числом клеток, имеющих цитогенетические нарушения.

В общем, можно сказать, что при шизофрении высок уровень клеток с хромосомными aberrациями. Причем, уровень мутаций резко возрастает при стрессе и инфекционных заболеваниях.

Стресс – это неспецифическая защитная реакция на любое чрезвычайное воздействие. Что значит неспецифическая реакция? Вообще, каждое воздействие на организм обычно вызывает специфическую реакцию, например, если человек заболел в результате инфекционного воздействия – начинается наработка специфических антител, если жарко – мы потеем, если мы голодны – то едим. Что же такое тогда стресс?

Оказывается, независимо от того, почему нам вдруг стало плохо (нахамили в автобусе, отравились сарделькой, простудились и заболели), у организма в тревожной ситуации есть стереотипная линия защиты. Это набор механизмов и приспособлений, который поможет выдержать до тех пор, пока не заработают специфические механизмы защиты.

Так, при стрессе сигнал об опасности поступает в гипоталамус, там начинает вырабатываться белок кортиколиберин, который попадает в гипофиз и индуцирует синтез и выделение АКТГ – адренокортикотропного гормона. АКТГ с кровью достигает надпочечников, что приводит к выбросу в кровь кортикостероидов, в мозговом слое надпочечников начинается синтез адреналина.

В результате этого резко возрастает энергетический потенциал организма, усиливается сердечная деятельность, подавляются те поведенческие мотивации, которые могут отвлекать от решения проблемы. Если это состояние очень длительно, а организм слаб, то стресс становится угрозой для жизни.

Очевидно, что особи, как со слабой, так и с сильной реактивностью к стрессорам, отменяются стабилизирующим отбором.

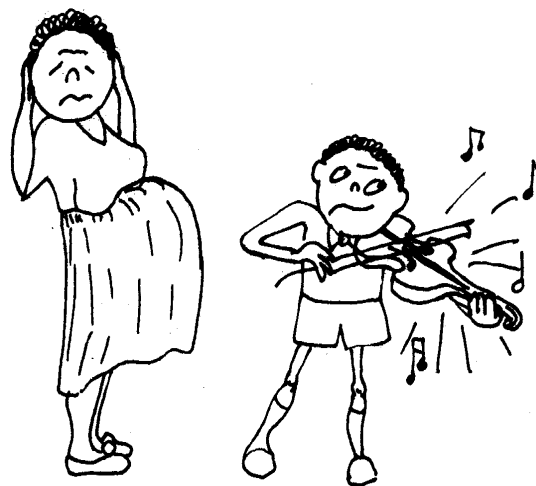
Какие стрессоры нам известны? Это – температура, плотность популяции, качество и количество пищи, болезни, конфликты социального плана.

Известно, что отбор благоприятствует гетерозиготам, то есть высокой изменчивости, которая позволяет популяции пережить неблагоприятные условия.

Травматический стресс у людей вызывал появление в крови мутантных лимфоцитов (Ильинских и др., 1990). Звуковой стресс у приматов вызывал тазобедренную дисплазию.

Уже давно были получены данные о том, что стрессоры вызывают генетические нарушения. Например, сильный звук вызывал у плодов крыс хромосомные перестройки (Логвинова, Керкис, 1971). Эмоциональный стресс, пережитый самцами мышей за 20 дней до спаривания, приводил к тому, что в потомстве резко возрастало число рекомбинантов (Бородин, Беляев, 1986).

Таким образом, именно состояние нейроэндокринной сис-



темы регулирует стабильность генома.

Мы уже говорили раньше, что болезни могут вызывать мутагенез.

Известно большое количество исследователей, которые, анализируя последствия вирусных инфекций, пришли к выводу о том, что вирусы способны индуцировать мутации. Впервые мутагенное действие вирусов было обнаружено у прокариот. Так, у кишечной палочки при переходе профагов в свободное состояние возникали различного рода делеции. Иногда индукция профага приводила к различным транзициям и трансверзиям.

Впоследствии было показано, что вирусы способны вызывать различного рода нестабильности генома и обладают локус-специфичностью, то есть изменяют всегда определенные локусы. Локус-специфичность нестабильности генома описана для эукариот. Так, было показано, что вирусная инфекция у дрозофилы вызывает рецессивные летали определенного типа (Альбертс и др., 1994).

Вирусный мутагенез очень сложен. Действие вирусных агентов сходно с мутагенной активностью некоторых высокополимерных молекул – ДНК или РНК.

Показано, что вирусы могут усиливать темп мутаций клеток хозяина за счет подавления активности репарационной системы. Имеются данные о возрастании числа хромосомных aberrаций в клетках человека после пандемий, вызываемых вирулентными вирусами (например, вирус оспы, паротит, корь и т.д.).

Особую тревогу вызывает группа непатогенных вирусов. Присутствие их в клетках обычно не проявляется, однако, эти вирусы создают поток чужеродной ДНК, которая в определенные периоды жизни хозяина может выступить как мутаген. Необходимо помнить то обстоятельство, что вирусная ДНК, находясь в организме хозяина, подвергаясь воздействию мутагенов, может вторично приобрести свойства мутагена, что особенно опасно для клеток с нарушенной системой репарации.

Было показано, что вирус кори человека индуцирует хромосомные аномалии как в лимфоцитах больных индивидов, так и в экспериментах *in vitro* в костном мозге крыс (Ильинских, 2004).

Известно, что чувствительность к вирусной инфекции связана с определенными хромосомами человека, избыток или недостаток которых может повлиять на размножение вируса в клетках (Соловьев и др., 1979).

Изучение роли 21-й хромосомы человека в антиинфекционном иммунитете показало, что с этой хромосомой связана продукция интерферона. Поэтому в зависимости от количества 21-х хромосом происходит ингибирование репродукции вирусов (De Clercg, 1978).

Интерферон не только тормозит размножение вируса, но и оказывает выраженное антимуtagenное действие. Возможно, что рождение детей с синдромом Дауна в значительной мере связано с поражением родителей в период, предшествующий беременности, вирусным гепатитом (Stoller, Collman, 1965).

Однако, конечно, возможны и другие механизмы, способствующие изменению мутационной чувствительности людей с синдромом Дауна: изменение митотического цикла под влиянием эндогенного интерферона (De Clercg, 1978; Bjökstein et.al., 1979).

К генетическим нарушениям у человека приводят не только гепатит и корь, но и вирус клещевого энцефалита, о котором мы говорили раньше. В 1976 году был проведен цитогенетический анализ крови 23-х людей, больных клещевым энцефалитом (Ильинских и др., 1990). Оказалось, что в их лимфоцитах достоверно чаще наблюдаются хромосомные перестройки, чем у здоровых доноров. У человека вирус клещевого энцефалита индуцирует различного типа анеуплоидии и хромосомные перестройки в лимфоцитах периферической крови.

Очень слабо изучена мутагенная активность бактериальных токсинов. Однако удалось обнаружить, что в лимфоцитах периферической крови во время бактериальной инфекции (туберку-

лез, скарлатина) растет пул клеток с хромосомными мутациями типа делеций (Ильинских, 2004).

Обнаружили, что у людей переболевших дизентерией резко возрастает число лимфоцитов с хромосомными aberrациями (Ильинских, 1976).

Интересно, что даже при паразитарных инфекциях, например, при гельминтозах, ферменты печени так сильно видоизменяются, что становятся способными еще сильнее, чем раньше, превращать промутагены в мутагены (Gentile et.al., 1981).

Мне хочется напомнить, что в некоторых регионах земного шара от паразитов страдает 100 % населения. Однако, исследования в этой области практически не проводились. Известны только отдельные работы.

Огромную роль в мутагенезе играет температура. Мы уже говорили, что температура среды обладает способностью индуцировать мутагенез, однако при инфекциях возможно повышение температуры тела.

Ранее было показано, что репликация ДНК, репарация и транскрипция зависят от температуры. Температура 40-42°C усиливает активность систем метаболической активации мутагенов в печени млекопитающих и повышает число мутантных клеток (Paolino et.al, 1984).

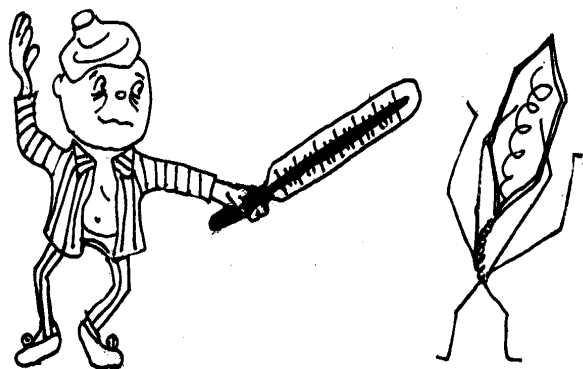
Известно, что действие некоторых бактериальных эндотоксинов приводит к повышению температуры тела и к росту числа

мутантных клеток периферической крови млекопитающих (King, Wild, 1983).

В общем, можно сказать, что только экстремальные температуры способны вызывать нестабильность генома.

И последнее, что необходимо учитывать, – это возраст.

Чем старше организм, тем чаще происходят ошибки в системе



репарации, хотя, несомненно, нет прямой зависимости между частотой возникновения мутаций и возрастом. Однако врачи – генетики считают, что окончание деторождения до 35 лет является одним из факторов профилактики возникновения наследственных болезней (Бочков, 1978)

Имеется мнение, которое основывается на немногочисленных данных, что мутагенная чувствительность генетического аппарата клеток человека и их способность репарировать генетические повреждения могут служить мерой адаптационных возможностей организма.

У высоко адаптивных организмов существует очень мощные системы репарации на самых различных структурных уровнях – от клеточного до организменного. Следовательно, популяции людей полиморфны в реакции генотипов на повреждение ДНК и накоплении этих повреждений. А между тем, накопленные повреждения ДНК могут реализоваться в виде возникновения некоторых болезней, например, изменение обмена веществ, таким образом, что, чем больше повреждена ДНК, тем больше шансов приобрести ту или иную патологию.

Большинство мутагенов, с которыми сталкивается человечество, мы определяем, воздействуя мутагенами на кровь человека и затем анализируя генетический аппарат лимфоцитов крови.

Лимфоциты – это гетерогенная группа клеток, некоторые из них живут довольно долго (Gold, Peacock, 1970). У долгоживущих клеток повреждения ДНК накапливаются. Так как в норме лимфоциты периферической крови человека не делятся, то, следовательно, в таких клетках может работать только дореplikативная система репарации, то есть такая система репарации, когда исправляются ошибки до того, как произошло удвоение ДНК. Эта система в человеческих клетках достаточно эффективна, но репарируются в различных случаях от 30% до 70% повреждений (Альберт и др., 1994).

Несомненно, если организмы гетерогенны по чувствительности к воздействию мутагенами, то лимфоциты разного возраста

также могут иметь разную чувствительность. И если однажды ДНК была повреждена и репарирована, то эта особенность останется для них характерной и в будущем (Альберт и др., 1994).

Как мы уже отмечали, из литературы известно, что мутагенная чувствительность организмов повышается с возрастом (Ильинских и др., 1990), но, как оценить возрастную компоненту для лимфоцитов?

Экспериментально было показано, что мутагенная чувствительность растет у лимфоцитов только до 60-летнего возраста, после чего происходит стазис, и мутагенная чувствительность не возрастает даже к 80-летнему возрасту. Пока этот феномен нам очень трудно объяснить, хотя геронтологам известно, что именно в старости появляется особый синдром «готовности болеть и защищаться», то есть у старых людей есть свои собственные, хотя и плохо изученные, механизмы адаптации.

Вообще, существующие в настоящее время факты представляют собой скорее информацию для размышления, нежели информацию, на основании которой можно делать выводы.

Ну, например, люди с повышенным кровяным давлением обладают большей чувствительностью к мутагенам, чем люди с нормальным давлением, причем женщины более толерантны, чем мужчины. Вообще, мужчины более чувствительны к мутагенам, чем женщины (Ильинских и др., 1990).

Очень хочется по поводу последнего поспекулировать.

Так уж случилось, что самцы у приматов, а, следовательно, мужчины у людей в эволюционном отношении менее консервативны, чем женщины



Природа очень смело экспериментирует на самцах, так как если погибнет много самок, произойдет обеднение генофонда (малый срок жизни, личные симпатии, неспособность скрещиваться со всеми подряд) и вообще, женщины – хранители вида, а один мужчина может прожить очень мало, но оставить очень много детей (правда, если он выдающийся мужчина как с точки зрения природы, так с точки зрения женщин).

Мужчины – пионеры новых земель, их разум рассматривает отношения в популяциях людей, в социумах, не так как женщины. Увы, за яркость чувств и силу ощущений – хочется всего нового и всего самому – они платят более короткой жизнью, умирая – защищая женщин и детей от хищников, защищая свою землю от врага, строя новые города, осваивая новые земли. Но почему они столь чувствительны к мутагенам?

Я могу предположить следующее.

Во-первых, не все, так как до сих пор среда обитания, несмотря на все «усилия» медицины, отбирает наиболее совершенные генотипы.

Во-вторых, возможно, это плата за аномальный образ жизни, так как все исследования, проводимые по сравнительному мутагенезу у женщин и мужчин, были проведены в городских популяциях, где большинство мужчин ведут малоподвижный образ жизни, где максимум усилий (физических конечно)- это поездки в транспорте и переползание с кресла на диван для принятия наиболее удобной позы перед телевизором или компьютером.

Развал организменных репаративных систем – от чего защищаться-то? – приводит к тому, что работают только клеточные механизмы, а это не всегда эффективно в высоко агрессивной среде, которую представляет собой город. Не случайно, видно, была обнаружена более высокая чувствительность у мужчин к мутагенезу во время вирусных эпидемий.

О последнем хочется поговорить особо. К сожалению, в литературе очень мало данных, как вирусные инфекции влияют на плод у беременных женщин, и многие авторы уверены в том что

многочисленные описанные уродства и патологии обмена веществ имеют мутагенную природу. А так как современная фармакология имеет очень небольшое количество противовирусных препаратов, то и здесь мы сталкиваемся с действием каких-то эволюционных механизмов, когда идет отбор мутантов для новой среды обитания, а мы уже говорили, что в природе за все приходится платить – за право жить в измененной среде мы платим рождением больных и нежизнеспособных детей.

Итак, рассмотренные нами факты говорят о том, что состояние организма и стабильность генома – это взаимосвязанные явления, следовательно, способность организма к адаптации в необычных условиях зависит от стабильности генома и способности систем репарации поддерживать гомеостаз. Последнее необходимо учитывать в будущем, когда мы будем выбирать людей для выполнения определенных функций в экстремальных условиях.

Например, при сварочных работах от электрических разрядов образуется озон. Озон также применяется для очистки бумаги и масел. Установлено, что озон повышает уровень мутагенеза (Ильинских и др., 1990). Если выявлены генотипы с высоким уровнем спонтанного мутагенеза, то этим людям нельзя работать на предприятиях, где выделяется или используется озон.



Глава 6.

ЦИКЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПРИРОДЕ И СТАБИЛЬНОСТЬ ГЕНОМА ЧЕЛОВЕКА



«Многие вещи нам непонятны не потому, что наши понятия слабы; но потому, что сии вещи не входят в круг наших понятий»

«Одна природа неизменна, но и та имеет свои: весну, лето, зиму и осень; как же хочешь ты придать неизменность формам тела человеческого»

К. Прутков

Все живые организмы представляют собой саморегулирующиеся системы.

Эволюция организмов проходила в постоянно изменяющейся среде. Некоторые экологические факторы появляются довольно редко, хотя и способны оказывать достаточно сильное влияние на живые организмы, например: кометы, солнечное затмение и т.п. Однако, существуют такие изменения факторов окружающей среды, которые имеют различную продолжительность – сутки, лунные месяцы, сезоны, в это время периодически повторяются изменение таких факторов, как температура, влажность воздуха, количество солнечной радиации, лунное притяжение и т.д. В процессе эволюции выжили те организмы, у которых изменение некоторых функций подчинялось периодическим изменениям окружающей среды. Так у организмов возникли биоритмы.

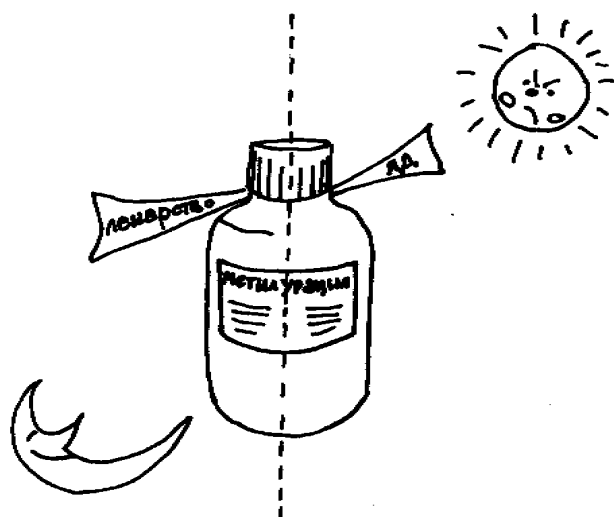
Попробуем рассмотреть, как влияют различные циклические изменения на организм человека.

Итак, начнем с анализа суточного ритма. Имеющиеся сведения в отношении человека чрезвычайно противоречивы. Начнем с того, что циркадные или суточные ритмы описаны для многих организмов. Суточный ритм складывается из периодов сна и бодрствования. К сожалению, до сих пор не решен вопрос, где именно

находится регулятор времени – внутри организма или вне его. Именно поэтому вопросы, связанные с изучением систем регуляции биоритмов, до сих пор однозначно не решены.

Человек, как любая «открытая система», взаимодействует с окружающей средой, и его поведение есть результат совместного действия внешних и внутренних факторов. Повторимся, сказав, что реализация генетических потенций зависит от условий среды обитания.

Следовательно, в различное время суток одни и те же вещества могут действовать на организм совершенно по-разному, так как в разное время будут работать различные системы контроля.



Можно экспериментально показать, что инъекции какого-либо вещества в зависимости от фазы циркадного ритма может быть либо лекарством, либо ядом (Ильинских и др., 1990). Поэтому, когда мы оцениваем токсичность или мутагенность какого-либо препарата, следует учитывать не только возраст

и пол экспериментального животного, но и фазу ритма активности.

Первые эксперименты были проведены с использованием мощного канцерогена – бензпирена. При воздействии им на мышей вечером количество папиллом было выше, чем при использовании вещества утром (Ильинских, 1990). Для выяснения наблюдаемого решили исследовать пролиферативную активность в течение суток. Обнаружено, что наиболее интенсивно клетки синтезируют ДНК в период с 22 по 24 часа, а наименее интенсивно в период с 1 до 14 часов. Митозов наблюдалось больше в полдень, чем в полночь.

Имеются данные, что рентгеновские лучи по-разному влияют на митотический аппарат в зависимости от времени суток (Коломина, 1966 а,б).

Действие мутагенов также зависит от времени суток. Наиболее чувствительной для мутагенов оказался период, когда наблюдался синтез ДНК.

Самое удивительное то, что у разных организмов в разное время суток индуцировались определенные типы хромосомных aberrаций. Возможно, что на протяжении клеточного цикла изменяется чувствительность различных сайтов в хромосомах к мутагенам. Вероятно, это происходит за счет различного пространственного расположения хроматид в ядре на разных стадиях клеточного цикла (Ильинских и др., 1990), или за счет увеличения мест для рекомбинации после репликации хромосом, или за счет различной спирализации различных сайтов хромосом.

Причиной суточной митотической активности являются не только внешние факторы, но и регуляторные системы самого организма. Огромную роль в регуляции суточных ритмов играют кортикоадреналовые гормоны.

Сегодня можно выделить три группы причин чувствительности к мутагенным факторам:

- 1) различия в организации генетических структур на протяжении суток;
- 2) различия в активности репаративных структур в зависимости от фазы циркадного ритма;
- 3) особенностями в работе иммунологического надзора, следящего за генетическим гомеостазом организма в течение суток.

Ильинский и др. (1990) показали, что иммуномодуляторы пентоксил и метилурацил проявляют слабую мутагенность при длительном введении из мышам. А между тем именно эти препараты назначают больным с вялотекущими инфекционными заболеваниями, и их применяют достаточно длительное время. Исследования на мышах показали, что использование этих препаратов вечером, а именно в 21 час, снимало мутагенный эффект, вы-

званный вирусами кори и полиомелита. Таким образом, пентоксил и метилурацил в 21 час работали как антимутагены, а в 9 часов утра как слабые мутагены. В 3 часа и в 15 часов введение этих веществ опять приводило к появлению у них антимутагенных свойств.

Теперь рассмотрим, как сезонные биоритмы влияют на стабильность генетических систем. Вообще сезонная периодика наиболее выражена у диких животных, так как жизнь именно диких животных наиболее сильно зависит от сезонных изменений климата, связанных с вращением Земли вокруг Солнца. Сезонные изменения вызывают глубокие физиологические и функциональные перестройки в деятельности эндокринной, половой системы и т.д.

Циклические изменения в природе ведут к значительным колебаниям факторов такого типа, как колебания температуры, интенсивности лучистой энергии и др., которые могут быть причинами мутационных изменений в организме человека (Дубинин, 1966).

С 1964 по 1972 годы в городе Денвер проводили систематические цитогенетические обследования новорожденных. Было обследовано 33901 новорожденных, выявлено 96 детей с генетическими аномалиями, 65 из них, то есть $2/3$ рождены между маем и октябрём, и только 31 между октябрём и апрелем (Goad, 1973). Если рассматривать время зачатия, то видно, что наибольшее количество генетических аномалий было зачато весной, в начале и в конце лета. Таким образом, даже зачатие влияет на стабильность генома новорожденных, то есть на способность репаративных систем эффективно работать.

Еще более интересные факты выявились, когда проанализировали результаты цитогенетического анализа крови здоровых и больных гепатитом людей. Было показано, что даже у здоровых доноров в лимфоцитах периферической крови возникают хромосомные аномалии (перестройки и полиплоидии). Было обнаружено, что частота хромосомных перестроек возрастает в осенне-зимние месяцы и снижается в летние месяцы (Mattei et.al., 1979).

У доноров, страдавших инфекционным гепатитом, наибольшее число лимфоцитов с хромосомными aberrациями наблюдается в мае-июне (28–48%), минимальное число – зимой (0–15%) (Ильинских и др., 1990).

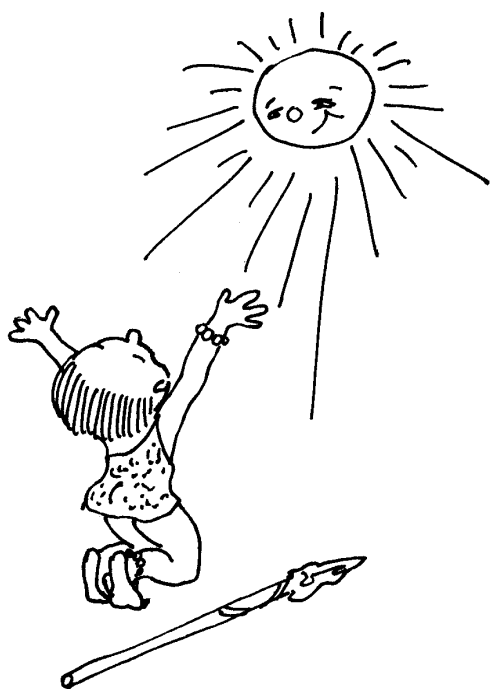
Таким образом, у человека уровень спонтанного мутирования зависит от времени года, а также от цикличности инфекционных заболеваний.

По-видимому, мутагенная чувствительность определяется сезонными колебаниями гормонального статуса. Температура и свет действуют на иммунитет опосредованно через нейроэндокринную систему. Сезонные изменения иммунитета коррелируют с уровнем кортизона в крови. Низкая температура окружающей среды усиливает секрецию глюкокортикоидов, а высокая – минералокортикоидов и андрогенов. Оказалось, что зимой значительно снижается способность к выработке иммунитета после вакцинации, а также уровень антитоксичного иммунитета у здоровых лиц, не подвергавшихся вакцинации.

В 1976 году (Ташпулатов и др, 1976) провели исследование бактерицидной активности кожи у полярников Антарктиды, которое показало, что в мае, августе и ноябре бактерицидная активность кожи снижается (хочется еще раз напомнить, что иммунные свойства довольно жестко детерминированы генотипом). Известно давно, что ревматизм и астма обостряются зимой и весной, что также отражает колебание иммунной реактивности.

Итак, сезонные колебания метеорологических факторов оказывают отчетливое влияние на состояние нейроэндокринной и иммунологической систем, что находит отражение в чувствительности генетического аппарата к экстремальным факторам окружающей среды, в частности, к инфекциям.

Эволюция жизни и жизнь на Земле всегда определялась состоянием звезды – Солнца. Это человек понимал давно, по-видимому, поэтому огромное количество первобытных религий, в те времена, когда человек только выделил себя из природы как нечто особенное, связано с обожествлением Солнца.



Несомненно, что действие Солнца на наследственность обусловлено несколькими «гелиофакторами»: хромосферными вспышками (повышение солнечной активности); возмущением ионосферы и магнитосферы; изменением магнитного поля Земли; реакцией организма (Владимирский, 1974).

Более 30 лет назад было показано, что частота генетических аномалий морфологического типа у детей меняется с геомагнитной широтой (Дубинин, 1966).

Под влиянием гелио- и геомагнитных факторов могут возникнуть такие изменения в организме, которые способствуют генетическим повреждениям в отдельных клетках.

В годы «активного солнца» – каждые 11 лет повышается частота инфекционных заболеваний, которые, как известно, способствуют повышению числа мутаций, что обусловлено, по видимому, ослаблением у значительного количества людей иммунной защиты в это период (Чижевский, 1976).

Почему?

Оказалось, что магнитные поля влияют на активность Т-системы иммунитета, а снижение активности клеточного иммунитета ведет к накоплению в организме человека мутантных клеток. Возможно, поэтому вакцинация в год «активного солнца» резко повышает частоту мутирования. Если это так, то, проводя соответствующие генетико – популяционные исследования, можно выявить рост частоты мутантных генов в популяции.

Мы проанализировали частоту появления мутаций фенилкетонурии у жителей Самарской губернии, оказалось, что частота мутирования колеблется в зависимости от активности солнца. На

графике представлены колебания частоты мутантного аллеля (рис. 5).

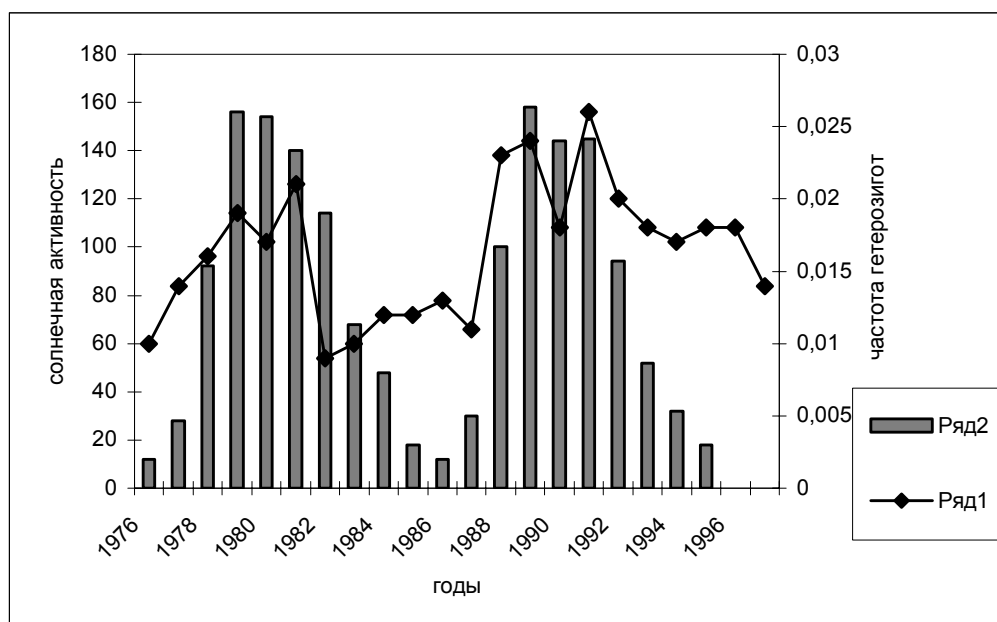


Рис. 5. Динамика изменения частот гена фенилкетонурии среди жителей Самарской губернии с 1976 по 1995 годы, где ряд 1 – изменение частоты гена, ряд 2 – изменение солнечной активности.

Конечно, нельзя однозначно сказать, что на частоту данного аллеля влияет только активность солнца, однако корреляция, несомненно есть.

Итак, действительно от активности солнца зависит состояние генофонда человеческих популяций. Но, может быть, это касается только генных повреждений, приводящих к генным мутациям?

Мы решили проанализировать связь между солнечной активностью и частотой возникновения гетероплоидий, приводящих к возникновению синдрома Кляйн-Фельтера (ХХУ) и синдрома Шеришевского-Тернера (ХО) у жителей Самарской губернии.

Мы обнаружили, что частота мутаций, изменяющих число половых хромосом, также зависит от активности солнца, однако, сам тип зависимости был другим. Число носителей синдромов Кляйн-Фельтера и Шеришевского-Тернера начинало расти через 6–8 лет после пика солнечной активности. Полученные нами результаты представлены графически (рис.6). Для удобства мы оба типа гетероплоидий суммировали. Как видно, зависимость от

солнечной активности – возникновение мутаций, изменяющих число половых хромосом – невелика, однако все-таки видно, что основные пики численности появления гетероплоидов приходятся на периоды с невысокой солнечной активностью, хотя есть периоды, когда совпадает высокая солнечная активность и пик частоты возникновения гетероплоидов.

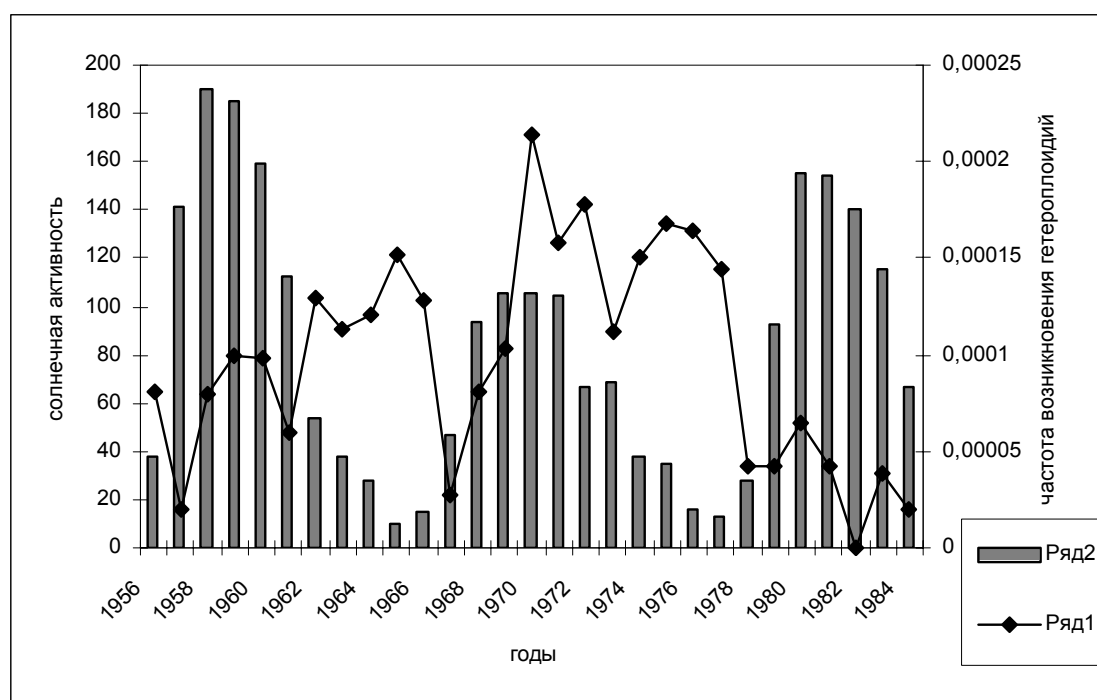


Рис. 6. Изменение солнечной активности и частоты появления носителей гетероплоидий по X-хромосоме, ряд 1 -изменение частоты появления гетероплоидий, а ряд 2 – изменение солнечной активности.

Итак, мне кажется, мы довольно убедительно показали, как изменяется генофонд человеческих популяций в зависимости от циклических изменений факторов окружающей среды.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ



«Среди немыслимых побед цивилизации
Мы одиноки как карась в канализации»

Губерман

«Мудрость, подобно черепаховому супу, не
всякому доступна»

К.Прутков

Мы рассмотрели круг проблем, изучаемых экогенетикой человека. Несомненно, значение экогенетики человека с каждым годом будет возрастать. Для этого есть несколько весьма серьезных причин:

1) существующие медицинские меры профилактики не будут снижать частоту экогенетических болезней, так как будет возрастать относительная частота экопатологий по мере улучшения медицинских методов борьбы с широко распространенными болезнями;

2) нарастающие изменения в среде обитания людей в связи с последствиями данного этапа научно-технического прогресса и появление новых факторов антропогенной природы, приведет к росту экопатологий.

Несомненно, одной из самых трудных задач, стоящих перед генетикой человека и перед экогенетикой человека, является выявление конкретных факторов среды и их параметров, приводящих к появлению как мутаций, так и экспрессии в норме «молчащих генов». Для этого необходимо знание не только биохими-

ческого полиморфизма в человеческих популяциях, но и реакции определенных генотипов.

Знание конкретных реакций генотипов должно учитываться при выборе человеком профессии, чтобы снизить число профессиональных заболеваний. Почему – то никого не удивляет, что кто-то не может писать стихи или сочинять музыку, но обыватели чрезвычайно удивляются когда им говорят, что ряд профессий, на предприятиях с тяжелыми физиологическими условиями (падение парциального давления кислорода, высокие температуры, высокая агрессивность окружающей среды), требует не только специфической подготовки, но и генетического здоровья.

Только глубокое изучение экогенетических популяционных процессов позволит понять изменения, происходящие в генофонде человеческих популяций под действием пищевых и лекарственных средств.

Экогенетика человека, которая имеет дело с вариациями ответов различных генотипов на воздействие факторов среды, анализируя уже существующие факты, рано или поздно научится составлять прогноз, на основании которого можно будет точно знать, что будет происходить с той или иной популяцией людей.

Если уже сегодня человечество не сможет понять, что любые изменения в биосфере так или иначе сказываются на генофонде человечества, то, кто знает, как будет происходить эволюция человеческих популяций.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Алтухов Ю.П. Генетические процессы в популяциях. – М.: Наука. 1983. – С.279.

Альбертс Б., Брей Д., Льюис Дж., Рэфф М., Робертс К., Уотсон Дж. Молекулярная биология клетки. – М.: Мир. 1994. – Т.3. – С.503.

Ауэрбах Ш. Проблемы мутагенеза. М.: Мир. 1978. С. 463.

Бигалиев А.Б., Елемесова М.Ш., Бигалиева Р.К., Туребаев М.Н. Цитогенетическое обследование лиц, занятых в сфере хромового производства // Генетика. 1977. – Т.13. – № 3. – С.545–547.

Бисенгалиев М. Суд над ДДТ // Химия и жизнь. 1991. – № 2. – С.36–41.

Бородин П.М., Беляев Д.К. Влияние эмоционального стресса на частоту рекомбинаций в первой хромосоме домовый мыши // Докл. АН СССР. 1986. – Т.286. – № 3. – С.726–728.

Бочков Н.П. Генетика человека (наследственность и патология). – М.: Медицина. 1978. – С.377.

Бочков Н.П. Клиническая генетика. – М.: Медицина. 1997. – С.287.

Владимирский Б.М. Влияние солнечной активности на атмосферу и биосферу земли // Земля и Вселенная. М.: Знание. 1974. – Т.4. – С.38–45.

Войников В.К., Иванова Г.Г. Физиологический стресс и регуляция активности генома клеток эукариот // Успехи совр. биол. 1988. – Т.105. – вып. 1. – С.3–16.

Генетические последствия загрязнения окружающей среды. АН СССР, Ин-т молекулярной биологии и генетики. – Киев: Наукова думка. 1989. С.231.

Гершкович И. Генетика. – М.: Наука, 1968. – С.702.

Дубинин Н.П. Некоторые проблемы современной генетики. – М.: Наука. 1994. – С.223.

Дубинин Н.П. Об удвоении объема мутации у человека // Докл. АН СССР. 1983. – Т.271. – № 5. – С.1242–1245.

Дубинин Н.П. Эволюция популяций и радиация. – М.: Атомиздат. 1966. С.638.

Дубинин Н.П., Юркова Г.С., Щербаков В.К. Мутагенное и антимутагенное действие противолучевых и противоопухолевых веществ. Экспериментальный мутагенез животных, растений и микроорганизмов. – Москва. 1965. – С.43–47.

Дубовская Т.К. О феномене двуядерности в денервированной печени // Вопросы нервной регуляции тканевых процессов. – М.: Наука. 1970. – С.106–110.

Дурнев А.Д., Середенин С.Б. Мутагены. Скрининг и фармакологическая профилактика воздействия. – М.: Медицина. 1998. – С. 328.

Засухина Г.Д., Барашнев Ю.И., Васильева И.М. и др. Различия в радио чувствительности и репаративной активности клеток детей с некоторыми наследственными заболеваниями // Радиобиология. 1982. – Т.22. – Вып.5. – С. 654–658.

Ильинский Н.Н., Ильинский И.Н., Бочаров Е.Ф. Цитогенетический гомеостаз и иммунитет. – Новосибирск: Наука. 1986. – С.256.

Ильинский Н.Н., Медведев М.А., Бессуднова С.С., Ильинский И.Н. Мутагенез при различных функциональных состояниях организма. – Томс: Изд-во Томского университета. 1990. – С.229.

Ильинских Н.Н. Иммунологические и цитогенетические нарушения при врожденных олигофрениях и шизофрениях у человека // Нейрогуморальная регуляция иммунного гомеостаза. Л. 1986. – С.199–200

Ильинских Н.Н. Особенности возрастной чувствительности хромосомного аппарата человека и мышей при воздействии вирусной инфекции // Цитология. 1981. – Т.23 – № 5. – С.564–569.

Ильинских Н.Н., Ильинских И.Н., Дронова О.В., Перепечев Л.Я. Использование микроядерного теста для массового скри-

нинга населения на предмет нестабильности генома // Первый болгаро-советский симпозиум: Организация, проблемы и достижения медико-генетического консультирования. – Варна. 1987а. – С.22.

Ильинских Н.Н., Плотникова Н.Н., Дронова О.ВН нестабильность генома и иммунореактивность организма. // V съезд всесоюзного общества генетиков и селекционеров. – М. 1987б. – С.43

Ильинских Н.Н. Кластогенный эффект агентов инфекционной природы // Актуальные проблемы биологии, медицины и экологии. – Томск. 2004. – Т.3. – № 1. – С.24–29.

Казьмин В.Д. Курение, мы и наше потомство. – М.: Сов. Россия. 1989. С.62.

Керкис Ю.А. Физиологические изменения в клетке как причина мутационного процесса // Усп. совр. биологии. 1940. – № 1. – С.344–350.

Ковда В.А. Биогеохимические циклы в природе и их нарушение человеком. – М.: Наука. 1975. – С.125.

Коломина С. М. Суточные ритмы митозов в карциноме преджелудка, лимфосаркоме и саркоме 180 у мышей // Науч. докл. высшей школы Биол. науки. 1966а. – № 2. – С.41–45.

Коломина С. М. Суточный ритм митозов в различных опухолях мышей. – М.: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 1966б. – С.25.

Левонтин Р. Человеческая индивидуальность: наследственность и среда. – М.: Прогресс. Универс. 1993. – 208 С.

Лекавичус Р., Идзелене И., Матукевичюте А. Цитогенетическое исследование рабочих, контактировавших с ртутью, свинцом, марганцем // Генетика и селекция народному хозяйству. Вильнюс. 1981. – С.115–118.

Лемешев М.Я. Изменение окружающей среды под влиянием производства. – М.: Знание. 1988. – С.44

Лобашев М.Е. Физиологическая паранекротическая гипотеза мутационного процесса // Вестник ЛГУ. 1947. – Вып. 3. – С.346–376.

Логвинова В.В., Керкис Ю.А. Радиочувствительность хромосом крыс линии Вистар, резистентных и чувствительных к звуку // Радиобиология. 1971. – Т.11. – № 5. – С.696–700.

Логвинова В.В., Керкис Ю.А., Попова И.А. Анеуплоидия в клетках костного мозга крыс после инъекции гидрокортизона // Цитология. 1970. – Т.12. – № 12. – С.1579–1582.

Оксенгендлер Г.И. Яды и организм. – Санкт-Петербург: Наука. 1991. – С.315.

Поскребышева Е.А. Морфологические особенности денервированной селезенки // Вопросы нервной регуляции тканевых процессов. – М.: Наука. 1970. – С.61–68.

Розовский И. Алкоголь и наследственность // Сов. Красный Крест. 1987. – № 1. – С.23–26.

Селезнева Е.С., Неретина А.В., Прохорова Н.В., Ненашева С.А., Старых Л.М. Экопатологический анализ распределения некоторых врожденных пороков развития в Самарской области // Актуальные проблемы биологии. Сб.научн.работ. – Томск.. 2004. – V.3. – С.62–63.

Соловьев В.Д., Хесин Я.И., Быковский А.Ф. Очерки по вирусной цитопатологии. – М.: Медицина. 1979. – С.323

Ташпулатов Р.Б., Гусева Е.Б., Евдокимов В.В. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у полярников Антарктиды // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 1976. – № 1. – С.76–81.

Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека. – М.: Мир. 1990. – Т.2. – С.378.

Харрисон Дж., Уайнер Дж., Тэннер Дж., Барникот Н., Рйнолдс В. Биология человека. – М.: Мир. 1979. – С.611.

Химические мутагены окружающей среды. – М.: Наука. 1983. – С.112.

Холл Э. Дж. Радиация и жизнь. – М.: Медицина. 1989. – С.257.

Чижевский А.Л. Земное эхо солнечных бурь. – М.: Мысль. 1976. – С.352.

Эколого-генетический анализ отдаленных последствий Тоцкого ядерного взрыва в Оренбургской области в 1954 году. – Екатеринбург. 1997. – С.191.

Aeschbacher H.U. Mutagenicity of caffee in mammalian test system // Il ème colloq. sci. int. café dome, 11-15 févr. 1985. Abstract. Parig. 1986. – P.121–127.

Alldrick A. J., Flynn J., Rowlad I.R. Effect of plant-derived flavonoids and polyphenolic acids on the activity of mutagens i from cooked food // Mutat Res. 1986. – V.163. – № 3. – P.225–232.

Armendares G., Interrelations between protein and vitamin A and metabolism // Amm. J, Clin.Nutr. 1971. – V.22. – № 8. – P.1119–1128.

Baker R.S., Darnton-Hill I., Bonin A.M. Urine muteogenicity asan indicator of exposure to dietary mutagens formed during cooking of foods // Environ. Health Perspect. 1986. – V67. – P.147–152.

Betancourt M., Balvanera P., Ortiz R. Frequency of sister-chromatid exchange (SCE) in bone-marrow cells of severely malnourished antimals during early life // Mutat Res. Mutat.. Lett. 1986. – V.175. – № 1. – P.29–31.

Bhattacharya R.K., Francis A.R., Shetty T.K. Modifing role of dietary factors on the mutagenicity of aflatoxin B₁: In vitro effect of vitamins // Mutat. Res. Genet. Toxicol. Test. 1987. – V.188. – № 2. – P.121–128.

Bizzozero O.J., Johnson K.G., Ciocco A. Radiation-related leukemia in Hiroshima and Nagasaki, 1946-1964 // New Engl. J. Med. 1966. – V.274. – P. 1095

Björkstén W., Bäck O., Höglöf B. Immune function in Down's syndrome inborn errors of immunity and phagocytosis // In: Proc. Symp. Soc. Study. Inborn errors metab. Elsinore, 1977. – Lancaster. 1979. – P.189–198

Bond D. J., Chandley A.C. Aneuploidy. Oxford: Univ.press. 1983. – P.198. (Oxford monogr. on med. genet. – № 11).

Chen Dequing et al. Cytogenetic investigation in a population living in the high background radiation area // Chin. J. of Radiology Med. and Protection. 1982. – V.2. – P.61–63.

Chiwchanwit Treetip, Au William W. Molecular and cytogenetic studies of methoxyacetaldehyde (MALD) a metabolite of methoxyethanol // Environ. and Mol. Mutagenes. 1995. – P.8

Cui Yanwei. Heredity diseases and congenital malformation survey in high background radiation area // Chin. J. of Radiology Med. and Protection. 1982. – V.2. – P. 55–57.

Czeizel A., Tusnady G. Etiological studies of isolated congenital anomalies in Hungary. – Budapest: Akad. Kiadó, 1984. – P.340.

De Clercq E. Increased resistance of trisomic-21 cell to virus replication: role of interferon // Virology. 1978. – V.86. – P.276–280.

DeGroot L.J., Paloyan T. Thyroid carcinoma and radiation. A Chicago endemic // J. Am. Med. Assoc. 1973. – V.225. – P.487–491.

Dellarco V.L., Mavournin K.M., Waters M.D. An evaluation of current testing approaches for the detection of chemically induced aneuploidy // Aneuploidy, etiology and mechanism. – N.Y.; L.: Plenum press. 1985. – P.445–454.

Deng Shaozhuang et al. Birth survey in high background radiation area // Chin. J. of Radiology Med. and Protection. 1982. – V.2. – P. 60.

Edwards M.J. The effect of hyperthermia on prenatal development // Experimental Embryology and Teratology Elck. Science. London. 1974. – P.130–143.

Felton J.S., Knice M.G., Shem N.H. Identification of the mutagens in cooked beef // Environ. Health Perspect. 1986. – V.67. – P. 17–24.

Friderich U., Fischer B., Lüthi J. The mutagenic activity of agaritine – a constituent of the cultivated mushroom *Agaricus bisporus* – and its derivatives detected with *Salmonella* / mammalian microsome assay // Z. Lebensm. – Untersuch. und Forsch. 1986. – V.183. – № 2. – P.85–89.

Garry V.F., Nelson R.L., Whorton E.P., Wiencke J.K. Chromosome aberration and sister-chromatid exchanges in tool and die workers // *Mutat. Res.* 1989. – V.225. – № 1/2. – P.1–9.

Gentile J.M., Clark D., De Ruiter B. The activation of promutagens in parasite – in infected organism // *Environ Mutagenes.* 1981. – V.3. – № 3. – P.391.

Ghaskadbi S., Pavaskar S.V., Vaidya V.G. Bio-antimutagenic effect of L-cysteine on diiodohydroxyquinoline induced micronuclei in Swiss mice // *Mutat Res. Genet. toxicol.* 1987. – V.187. – № 4. – P.219–221

Goad W.B. X-defect-offen oculuts show seasonal pattern // *Med. Wordl. news.* 1973. – V.14. – P.60–61.

Gold E.P., Peacock D/B/ Basic Immunology // JoHn Wright and Sons. – Bristol. 1970. – P.145

Grover I.S., Kaur A., Mahajan R.K. Mutageniti of some dye effluents // *Nat. Acad. Sci. Lett.* 1996. V.19. № 78. P.149–158.

Hassold T., Chiu D. Maternal age-specific rates of numerical chromosome abnormalities with special reference to trisomy // *Hum.Genet.* 1985. – V.70. – № 1. – P.11–17.

High Background Radiation Research Group, China. Health survey in high background radiation area in China // *Science.* 1980. – V.209. – P.877–880.

HiramotoKazuyuki, Hiromi N., Shiori H. DNA grand break 2,5-dimethyl-4-hidroxy-3(2H)-furanone, a fragrant compound in various foodstuffs // *Mutat.Res.Environ Mutagen. and Relate Sub.* 1996. – № 3. – P.17–24.

Ishimaru T., Cihak R.W., Land C.E., Steer A., Yamada A. Lung cancer at autopsy in A-bomb survivors and controls, Hiroshima and Nagasaki, 1961-1970. II. Smoking, occuration and A- bomb exposure // *Cancer.* 1975. – V.36. – P.1723–1728.

Jong G. de, Van Sittert N.J., Natarajan A.T. Cytogenetic monitoring of industrial populations potentially exposed to genotoxic chemicals and of control populations // *Ibid.* 1988. – V.204. – № 3. – P.451–464.

King M.T. and Wild D. The mutagenic potential of hiperthermia and fever in mice // *Mutat. Res.* 1983. – V.111. – № 2. – P.219–226.

King M.T., Wild D. The mutagenic potential of hyperthermia and fever in mice // *Mutat.Res.* 1983. – V.111. – № 2. – P.219–226.

Knippers R.Molekulare Genetik. Georg Thime Verlag. – Stuttgart. N.Y., 1997. – S.508.

Knuutinen J., Wright A. The mutagenicity of Lactarius mushrooms // *Mutat. Res.* 1982. – V.103. – № 2. – P.115–118.

Kochupillai N., Verma J.C., Grewal M.S., Ramalingaswami V. Down's syndrome and related abnormalites in an area of high background radiation in coastal Kerala // *Nature.* 1976. – V.262. – P.60–61.

Komatsa H., Kakizoe T., Niijima T. Increased sperm abnormalities due to dietary restriction // *Mutat Res.* 1982. – V.93. – № 2. – P.439–446.

Konvicka O. Allium sativum – Extrakt // *Cytologia.* 1984. – V.49. – № 4. – P.761–769.

Kuliev A.M., Modell B. Problems in the control of genetic disorders // *Biomed. Sci.* 1990. – V.1. – № 1. – P.3–17.

Lejeune J., Turpin.R., Rethoré M.O. Les enfants néés de parents irradiés (Cas particulieres de la sex-ratio), 9th International Congress Radiology. – München. 1960. – P.1089–1096.

Lim-Sylianco C.Y., Concha J.A. Jocano A.P. Antimutagenic effects of expressions from twelve medicinal plants // *Philipp.J.Sci.* 1986. – V.115. – № 1. – P.23–30.

Lock R. Uptake of methylmercury by aquatic organisms from water and food // *Sublethal effects of toxic chemicalis on aquatic animals.* – Amsterdam; Oxford; New York. 1975. – P.61–79.

Loveland P.M., Wilcox J.S., Powlowski N.E. Metabolism and DNA binding of aflatoxicol and aflatoxin B₁ in vivo and isolated hepatocytes from rainbow trout [*Salmo gairdneri*] // *Carcinogenesis.* 1987. – V.8. – № 8. – P.1065–1070.

LuBingxin et al, Survey of hereditary ophthalmopathies and congenial ophthalmic malformation in high background areas // *Chin. J. of Radiology Med. and Protection.* 1982. – V.2. – P.58–59.

Madrigal-Bujaidar E., Diaiz B.S., Mota P. Genotoxic effect produced in vivo by an extract of black pepper // *Mutat.Res.Environ Mutagen. and Relate Sub.* 1996. – № 3. – P.283.

Manna G.K., Patel S. Aspergillus spore induced chromosome aberration and its effect on Progeny of mice // *Nat.Acad.Sci.Lett.* 1981. – V.4. – № 11. – P.455–458.

Mattei M.G., Aymes S., Mattei J.F. et.al. Distribution of spontaneous chromosome breaks in man // *Cytogenet. and Cell Genet.* 1979. – V.23. – P.95–102.

Mehra P.N., Dhima N. Induced meiotic reductions in root-tips. I. Effect of purine derivatives // *Cytologia.* 1986a. – V.51. – № 3. – P.439–448.

Mehra P.N., Dhima N. Induced meiotic reductions in root-tips. II. Effect of purine derivatives and DNA // *Cytologia.* 1986b. – V.51. – № 3. – P.449–456.

Miller, R.W. Delayed radiation effects in atomic bomb survivors // *Science.* 1969. – V.166. – P.569.

Motukewicz G., Szeliga I., Cimander B., Chorazy M. Seasonal variations in mutagenic activity of air pollutants at an industrial district of Silesia. // *Ibid.* 1989. – V.223. – № 2. – P.243–251.

Musk S.R.R., Smith T.K., Johnson, I.T. On the cytotoxicity and genotoxicity of allyl and phenetyl isothiocyanates and their parent glucosinolates sinigrin and gluconasturtiin // *Mutat. Res. Lett.* 1995. – № 1. – P.19–23

Obaseiki-Ebor E.E., McGhee E.M. Genotoxic and mutagenic potential of a-one used as food condiment // *Environ. and Mol. Mutagenes.* 1995. – P.39.

Paolino M., Corst C., Mannironi C., Cundari E. The effect of the temperature on the monooxygenase system during the incubation for the in vitro «genotoxicity» studies // *Affi. Assoc. genet. ital.* 1984. – V.30. – P.169–172.

Peak M.J., Dornfeld S.S., Venters D. Liver-microsome S9 enzyme increases spontaneous background and mutation frequency in the

Ames Salmonella test system in the absence of any added mutagen // *Mutat Res.* 1982. – V.103. – № 3. – P.263–265.

Philips B.J. Investigation of the genetic toxicology of irradiated food using in vitro techniques // *Mutat Res.* 1980. – V.74. – № 3. – P.203–205.

Poscico G.N. The effects of L-ascorbic acid on the mutagenicity potential of holoturin // *Philipp.J.Sci.* 1986. – V.115. – № 2. – P.91–98.

Prasad O., Rai G. Induction of chromosomal aberrations by pro-feeding saccharin in albino mice // *Indian J. Exp. Biol.* 1987. – V.25. – № 2. – P.124–128.

Rathore H.S. Protecting against ill effects of aspirin on chromosomes in *Allium* root tips by ascorbic acid or magnesium ions – pilot study // *Indian.J.Med.Sci.* 1986. – V.40. – № 12. – P.304–306.

Rucker R. and Tinker D. The role of nutrition in gene expression: a fertile field for application of molecular biology // *J.Nutr.* 1986. – V.116. – № 2. – P.117–189.

Santamaria L., Bianchi L., Bianchi A. Antimutagenic action of two carotenoids and vitamin A on photomutagenicity induced by mono and bi-functional furocoumarins in *Salmonella Typhimurium* TA 102 // *Atti. Assoc. genet. ital.* 1985. – V.31. – P.181–182.

Sbrana I.S., Caretto S., Lascialfari D. et al. Chromosomal monitoring of chromium-exposed workers. // *Mutat.Res.* 1990. – V.242. – № 4. – P.305–312.

Scholte P.J.L., Sobels F.H. Sex ratio shift among progeny from patients having received therapeutic X-radiation // *Am.J.Hum.Genet.* 1964. – V.16. – P. 26–37.

Schull W.J., Neel J.V. Radiation in the sex ratio in man // *Science.* 1958. – V.128. – P.343–348.

See R.H., Dunn B.P., San R.H.C. Clastogenic activity in urine of workers occupationally exposed to pesticides // *Ibid.* 1990. – V.241. – № 3. – P.251–259.

Stokes P.L., Asquith P., Cooke W.T. Genetics of celiac disease // *Clin.Gastroenterol.* 1973. – V.2. – P.547–556.

Stoller A., Collman R.D. Virus aetiology for Down's syndrome [mongolism] // *Nature*. 1965. – V.208. – P.903–904.

Suzuki H., Suzuki N. Suppression of saccharin induced oncogene mutation by human interferon // *Mutat.Res.Environ Mutagen. and Related Sub.* 1996. – № 3. – P.239–240.

Terada M., Nagao M., Nakayasu M. Mutagenic activities of heterocyclic amines in Chinese hamster lung cells in culture // *Environ. Health Perspect.* 1986. – V.67. – P.117–119.

Vogel F., Motulsky A.G. Human genetics. – N.Y. etc.: Springer. 1979. – P.700.

Waters R., Crocombe K., Mirzayans R. The inhibition of DNA repair by aphidicolin or cytosine arabinoside in X-irradiated normal and xeroderma pigmentosum fibroblasts // *Ibid.* 1981. – V.94. – № 1. – P.229–234.

Weitberg A.B. Antioxidants inhibit the effect of vitamin C on oxygen radical-induced sister-chromatid exchanges // *Mutat. Res. Mutat. Res. Lett.* 1987. – V.191. – № 1. – P.53–56.

Wild D., King M.I., Gocke E. Study of artificial. flavoring substances for mutagenicity in the Salmonella/microsome, Base and micronucleus test // *Food and Chem. Toxicol.* 1983. – V.21. – № 6. – P.707–719.

Yamauchi T., Yamashita Y. Mutagenic activity of autoxidases linolenic and linoleic acid // *Arg. and Biol Chem.* 1979. – V.43. – № 10. – P.2225–2226.

Yamauchi T., Yamashita Y. Mutagenicity of hydroperoxides of fatty acids and some hydrocarbons // *Arg. and Biol Chem.* 1980. – V.44. – № 2. – P.1675.

Yoshida D., Matsumoto T., Nashigata H. Effect of heating methods on mutagenic activity and yield of mutagenic compounds in pyrolysis products of protein // *Arg. and Biol Chem.* 1980. – V.44. – № 2. – P.253–255.

Yu E. The low mortality rates of Chinese infants: Some plausible explanatory factors // *Soc. Sci. Med.* 1982. – V.16. – P.253–265.

Zhang X.B., Felton J., Tucker J.D. The mutagenity of food mutagen // Environ. and Mol. Mutagenes. 1995. – P.60.

Ziemlański S., Wartanowicz M., Klos A. The effects of ascorbic acid and alpha-tocopherol supplementation on serum proteins and immunoglobulin concentrations the elderly // Nutr. Int. 1986. – V.2. – № 4. – P.245–249.

Paolini M., Corst C., Mannironi C., Cundari E. The effect of the temperature on the monooxygenase system during the incubation for the in vitro «genotoxicity» studies // Affi. Assoc.genet.ital. 1984. – V.30. – P.169–172.

Печатается в авторской редакции
Компьютерная верстка, макет В.И. Никонов

Подписано в печать 29.09.05
Гарнитура Times New Roman. Формат 60x84/16. Бумага офсетная. Печать оперативная.
Усл.-печ. л. 6,5. Уч.-изд. л. 4,87. Тираж 300 экз. Заказ № 343
Издательство «Универс-групп», 443011, Самара, ул. Академика Павлова, 1

Отпечатано ООО «Универс-групп»